

Aus der Abteilung für Tropenmedizin, Infektionskrankheiten und Nephrologie des
Zentrums für Innere Medizin der Universitätsmedizin Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

**Die *Escherichia coli* O104:H4-Epidemie im Frühjahr 2011
in Rostock**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Michael Nürnberg,

geb. am 08.07.1989 in Schwerin

Rostock, den 07.08.2017

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

Abteilung für Tropenmedizin, Infektionskrankheiten und Nephrologie des
Zentrums für Innere Medizin der Universitätsmedizin Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Bernd Kreikemeyer

Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene der
Universitätsmedizin Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Lars Pape

Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Päd. Nieren-, Leber und
Stoffwechselerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover

Datum der Verteidigung: 17.04.2018

1. Einleitung

- 1.1 Ausgangspunkt dieser Arbeit
- 1.2 Allgemeines zu *Escherichia coli* (*E. coli*)
- 1.3 Pathogene Stämme von *Escherichia coli*
- 1.4 Enterohämorrhagische *Escherichia coli*
 - 1.4.1 Bindung enterohämorrhagischer *E. coli* an Enterozyten
 - 1.4.2 Shiga-like Toxin 1 und Shiga-like Toxin 2
 - 1.4.3 Translokation des Shiga-like Toxins 1 und 2 vom Darm in die Peripherie
- 1.5 *E. coli* O104:H4
- 1.6 Pathophysiologie des Hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS)
 - 1.6.1 Zielorgane
- 1.7 Atypisches HUS (aHUS)
- 1.8 Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)

2. Patienten, Material und Methoden

- 2.1 Studienbeschreibung
- 2.2 Nomenklatur
- 2.3 Einschlusskriterien der Patienten in diese Studie
 - 2.3.1 Klinische Definition der EHEC-Erkrankung und HUS
 - 2.3.2 Fallkategorien und Falldefinitionen des Robert-Koch-Institutes
 - 2.3.3 Neurologisch-psychiatrische Symptome
- 2.4 Ausschlusskriterien
- 2.5 Laborchemische Analysen und Referenzwerte
- 2.6 Erregeranalyse
- 2.7 Therapie
 - 2.7.1 Plasmapherese
 - 2.7.2 Hämodialyse
 - 2.7.3 Eculizumab
- 2.8 Fragebögen
- 2.9 Ethikkommission
- 2.10 Statistische Methodik

3. Ergebnisse

- 3.1 Allgemeine Charakteristika der Patienten
- 3.2 Infektionsweg mit *E. coli* O104:H4

- 3.3 Grunderkrankungen der Patienten
- 3.4 Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen
- 3.5 Klinische und laborchemische Befunde der Patienten mit EHEC-Infektion und HUS
 - 3.5.1 Diarrhoe
 - 3.5.2 Thrombozytopenie
 - 3.5.3 Hämolytische Anämie
 - 3.5.4 Nierenfunktionsstörung
 - 3.5.5 Leukozytenzahl
 - 3.5.6 Allgemeine klinische Symptome
 - 3.5.7 Neurologische und psychiatrische Auffälligkeiten
- 3.6 Therapie
 - 3.6.1 Plasmapherese
 - 3.6.2 Hämodialyse
 - 3.6.3 Eculizumab
 - 3.6.4 Antibiotika
 - 3.6.5 Intensivmedizinische Therapie
- 3.7 Verlaufsbeobachtung
 - 3.7.1 Befunde zum Entlassungszeitpunkt
 - 3.7.2 Befunde drei Monate nach Entlassung
 - 3.7.3 Befunde ein Jahr nach Entlassung
 - 3.7.4 Befunde bis zu drei Jahre nach Entlassung
- 4. Diskussion
 - 4.1 Epidemiologie von Infektionen mit enterohämorrhagischen *Escherichia coli*
 - 4.2 Transmission von enterohämorrhagischen *Escherichia coli*
 - 4.3 Vektoridentifizierung von *E. coli* O104:H4
 - 4.4 Sekundäre Übertragung von EHEC
 - 4.5 Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)
 - 4.5.1 Risikofaktoren für die Ausbildung eines HUS
 - 4.5.2 Neurologisch-psychiatrische Symptomatik
 - 4.5.3 Okuläre Manifestation
 - 4.6 Therapie von Infektionen enterohämorrhagischer *Escherichia coli* und HUS

- 4.6.1 Allgemeine supportive Maßnahmen
 - 4.6.2 Plasmapherese
 - 4.6.3 Nierenersatzverfahren
 - 4.6.4 Antibiotika
 - 4.6.5 Eculizumab
- 4.7 Langzeitverlauf nach dem akuten Krankheitsstadium
- 5. Schlussfolgerung/ Zusammenfassung
- 6. Tabellenverzeichnis
- 7. Abbildungsverzeichnis
- 8. Abkürzungsverzeichnis
- 9. Literatur- und Quellenverzeichnis
- 10. Anhang
- 11. Eigenständigkeitserklärung
- 12. Danksagungen
- 13. Lebenslauf
- 14. Thesen

1. Einleitung

1.1 Ausgangspunkt dieser Arbeit

Diese Arbeit beschreibt Symptome und Verlauf von 24 in Rostock behandelten Patienten mit Infektionen durch pathogene enterohämorrhagische *Escherichia coli* O104:H4 während der Akutphase und bis zu drei Jahren nach der Erkrankung. Ausgangspunkt dieser Arbeit ist eine Epidemie infektiöser, blutiger Gastroenteritiden im Frühjahr 2011 in Norddeutschland. Am 19. Mai 2011 wurde das *Robert-Koch Institut (RKI)* durch die *Hamburger Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz* um Hilfe gebeten, diese bei der Ursachensuche von drei pädiatrischen Fällen eines Hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) zu unterstützen [1]. Diese gefürchtete, erstmals durch Conrad Gasser [2] beschriebene Komplikation EHEC-assoziiierter Enteritiden ist definiert als die Trias aus hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und eingeschränkter Nierenfunktion [3]. Daraufhin wurden gehäuft EHEC- und HUS-Fälle gemeldet, was die Schlussfolgerung einer Epidemie nahelegte [1]. Letztendlich kam es zwischen Anfang Mai 2011 und dem 4. Juli 2011 zu insgesamt 3842 Erkrankten allein in Deutschland. Dabei handelte es sich um 2987 an *E. coli*-assoziiierter Diarrhoe und 855 an HUS erkrankten Patienten [1]. Die *Weltgesundheitsorganisation (WHO)* berichtete von insgesamt 4075 gemeldeten Fällen, hierunter 3167 EHEC- und 908 HUS-Patienten in 16 europäischen Ländern sowie in den Vereinigten Staaten von Amerika. 50 Patienten verstarben [4].

1.2 Allgemeines zu *Escherichia coli* (*E. coli*)

Der 1857 geborene Kinderarzt *Theodor Escherich* beschrieb im Jahr 1886 in seiner Habilitationsschrift „*Die Darmbakterien des Säuglings und ihre Beziehung zur Physiologie der Verdauung*“ unter anderem das „*Bacterium coli commune*“ nach mikroskopischer Betrachtung von Säuglingsstuhl. Escherich zu Ehren wurde das Bakterium 1919 erstmals als *Escherichia coli* (*E. coli*) bezeichnet [5].

Heute zählt das gram-negative, fakultativ anaerobe und peritrich begeißelte *Escherichia coli* zur Familie der *Enterobacteriaceae* [6]. Als kommensaler Mikroorganismus ohne spezielle humanpathogene Virulenzfaktoren führt *E. coli* eine symbiotische Koexistenz im menschlichen Intestinum [7]. Es kolonisiert den menschlichen Darm postnatal innerhalb weniger Stunden [6].

Jedoch existieren auch humanpathogene *Escherichia coli*-Stämme, die Sepsis, Meningitis, Harnwegsinfektionen und Gastroenteritiden hervorrufen können [8].

1.3 Pathogene Stämme von *Escherichia coli*

Die pathogenen Bakterienstämme werden in zwei Gruppen unterschieden: *intestinal pathogene E. coli* (IPEC) und *extraintestinal pathogene E. coli* (ExPEC). Zu letztgenannten werden Meningitis- und Sepsis- auslösende Meningitis-assoziierte *E. coli* (MNEC) sowie Auslöser von Infektionen des Urogenitaltraktes, uropathogene *E. coli* (UPEC), gezählt. Intestinal pathogene *E. coli* (siehe Tabelle 1) rufen je nach Subtyp verschiedene Formen einer Gastroenteritis hervor. Sechs Typen intestinal pathogener *E. coli* sind bekannt: enterohämorrhagische (EHEC), enterotoxische (ETEC), enteropathogene (EPEC), enteroinvasive (EIEC), enteroaggregative (EAEC) und diffus adhärente *Escherichia coli* (DAEC). Um diese Aufzählung zu komplettieren, seien noch die rein tierpathogenen aviär pathogenen *E. coli* (APEC) genannt. Diese führen bei Geflügel zu respiratorischen Infektionen, Perikarditis oder zu Septikämien [8].

Diese einzelnen intestinal pathogenen *E. coli* sind durch unterschiedliche Virulenzfaktoren und Expression von Oberflächenproteinen (Antigene) charakterisiert [7].

Tabelle 1: Intestinal pathogene *Escherichia coli*

Typ	Übertragung	Krankheitsbild	Merkmal	Quelle
STEC/EHEC	Nahrung, Wasser Mensch-zu-Mensch alle Altersklassen, Industriestaaten	HUS hämorrhagische Kolitis	Shiga-like Toxin	[9]
ETEC	Nahrung, Wasser junge Kinder und Reisende in Entwicklungsländern	Reisediarrhoe	Enterotoxine	[9]
EPEC	Mensch-zu-Mensch junge Kinder und Neugeborene in Entwicklungsländern	wässrige Diarrhoe	A/E-Läsionen	[9]
EIEC	Nahrung, Wasser Kinder und Reisende in Entwicklungsländern	blutige Diarrhoe	Invasion der Kolon-Epithelzellen, intrazelluläre Vermehrung, Ausbreitung von Zelle zu Zelle	[9]
EAEC	Nahrung, Wasser Kinder und Reisende in Entwicklungsländern alle Altersklassen, Industriestaaten	Reisediarrhoe persistierende Diarrhoe	Aggregative/ diffuse Adhärenz	[9]
DAEC	Kinder > 12 Monate	Diarrhoe	Adhärenz durch Fimbrien	[8]

STEC = Shiga-like Toxin-produzierende *E. coli*, EHEC = enterohämorrhagische *E. coli*, ETEC = enterotoxische *E. coli*, EPEC = enteropathogene *E. coli*, EIEC = enteroinvasive *E. coli*, EAEC = enteroaggregative *E. coli*, DAEC = diffus adhärente *E. coli*

Die Charakterisierung erfolgt durch vier Oberflächenproteine: somatische (O-), flagellare (H-), kapsuläre (K-) und Fimbrien (F-) Antigene [6].

Bei dem somatischen O-Antigen handelt es sich um Lipopolysaccharide (LPS), anhand dessen die Zuweisung zu einer Serogruppe erfolgt. Die Kombination des somatischen O- mit einem flagellaren (Geißel) H-Antigen definiert den Serotypen des entsprechenden *E. coli*-Stammes [8]. Die Antigenkombination ist sehr variabel, wodurch unter anderem die Pathogenität des jeweiligen Bakterienstammes bestimmt wird. So sind von dem O-Antigen bisher über 170 Varianten bekannt. Die Tabelle 2 (siehe Anhang) gibt einen kurzen Überblick über die häufigsten Assoziationen zwischen O- und H-Antigenen, sowie die entsprechende Zuordnung zu den *E. coli*-Pathotypen [6].

1.4 Enterohämorrhagische *Escherichia coli*

Die häufigste Infektionsquelle mit dem meist verbreitetem enterohämorrhagischen *E. coli* O157 [11] ist die Nahrung (42,2%) [12]. Die Infektionsdosis ist mit durchschnittlich 67,5 Bakterien (Bereich: 13,5 – 675) gering [13]. Diese niedrige Infektionsdosis ist teilweise auf eine Säure-Resistenz, selbst gegenüber pH-Werten unter 2,5 zurückzuführen [14]. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass ein saurer pH-Wert (pH=3) bei *E. coli* O157:H7 zu einer gesteigerten Motilität sowie einer verstärkten Adhärenz an Darmepithelien führt, die selbst dann noch anhält, wenn der pH-Wert wieder auf fünf angehoben wird [15].

1.4.1 Bindung enterohämorrhagischer *E. coli* an Enterozyten

Im Darm bindet sich der Erreger über unterschiedliche Mechanismen an die Enterozyten. Diese Bindung ist sowohl vom Serotyp des Bakterienstammes als auch von der Oberflächenproteinexpression der Zielzelle abhängig [16].

Das genetische Material zahlreicher pathogener *E. coli*-Stämme besitzt den „*locus for enterocyte effacement*“ (LEE) [16–18]. Dieser Genlokus kodiert unter anderem für Adhärenzmechanismen (z. B. A/E- [attaching/effacing] lesions), Sekretionssysteme und Adhärenzproteine. A/E-Läsionen führen zu strukturellen Veränderungen, die durch den Verlust der enterozytären Mikrovilli zu einer engen Anlagerung des Bakteriums an die Zelloberfläche der Darmepithelien führen [16]. In einer Studie konnten 1985 die histologisch-morphologischen Veränderungen von Darmepithelien mit *E. coli* O157:H7-infizierten, primär keimfrei aufgezogenen (gnotobiotischen) Schweinen gezeigt werden. Hierbei zeigten sich Submucosa und Lamia propria ödematös geschwollen und mit neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und

Lymphozyten infiltriert [19]. Durch diesen engen Bakterien-Enterozyten-Kontakt ist *E. coli* O157 befähigt, Zellmembranproteine der Enterozyten Inositoltriphosphat-(IP₃)-abhängig zu phosphorylieren. Mit Hilfe eines „Typ-III-Sekretionssystems“ transloziert *E. coli* O157 den „Translocated Intimin-Rezeptor“ (*Tir*) auf die Zielzelle, um diese zytoskelettal zu verändern. Demzufolge ist es dem erregereigenen Adhärenzprotein *Intimin* möglich, mit dem übertragenen Rezeptor zu interagieren und eine starke Vernetzung zum Enterozyten aufzubauen [16, 20].

1.4.2 Shiga-like Toxin 1 und Shiga-like Toxin 2

Im Darm des Wirts erfolgt die Freisetzung spezifischer Toxine durch enterohämorrhagische *Escherichia coli* [21]. *E. coli* O157 verfügt in der Regel über Gene zur Bildung von zwei Toxinen: Shiga-like Toxin 1 und 2 [20]. Shiga-like Toxin 1 von EHEC ist identisch mit dem Shiga Toxin von *Shigella dysenteriae*. Shiga-like Toxin 1 und Shiga-like Toxin 2 von EHEC verfügen über etwa 55 – 57 Prozent identische Sequenzen [6]. *Escherichia coli* O104:H4, als ursächlicher Erreger der EHEC-Epidemie im Jahr 2011, kodierte und exprimierte ausschließlich für Shiga-like Toxin 2 [10].

Das für die Entwicklung des HUS verantwortliche Shiga-like Toxin besteht aus sechs Untereinheiten mit je einer A- und fünf B-Untereinheiten. Nach proteolytischer Reduktion von Disulfidbindungen ist die 32kDa fassende A-Untereinheit enzymatisch wirksam und wird nun als A₁-Untereinheit bezeichnet. Die fünf B-Untereinheiten mit einem Molekulargewicht von jeweils 7,7 kDa sind enzymatisch inaktiv und dienen der Bindung an Rezeptoren [22, 23].

Shiga-like Toxin 1 und 2 zeigten sich im Rattenmodell nach intraarterieller Injektion unmittelbar enterotoxisch, was die hämorrhagische Enterokolitis durch Shiga-like Toxin 1 und 2 erklären kann [24]. Bei der akuten Infektion mit *E. coli* O157:H7 finden sich laut chirurgischen und autopsischen Befunden umschriebene Entzündungen vor allem im rechten Colon [25]. Diese sind durch eine gesteigerte Synthese des Zytokins Interleukin-8 (IL-8) [23], die durch das *E. coli*-Protein Flagellin getriggert wird, gekennzeichnet [26]. Das freigesetzte IL-8 ist vermutlich der Reiz für die Rekrutierung pleomorphkerniger neutrophiler Granulozyten (PNG) aus der Peripherie ins Darmlumen verantwortlich [23].

1.4.3 Translokation des Shiga-like Toxins 1 und 2 vom Darm in die Peripherie

Das Ausmaß der Translokation des Toxins vom Darmlumen in die Zirkulation korreliert direkt mit der Anzahl der rekrutierten pleomorphkernigen neutrophilen Granulozyten, die die Blut-Darmschranke von basolateral nach luminal passieren. Die Leukozyten beeinflussen die *tight junctions* der Enterozyten, womit es Molekülen wie Shiga-like Toxin 1 und 2 möglich ist, vom Darmlumen aus in den Körperkreislauf zu gelangen. Es ist jedoch nicht geklärt, ob das Toxin in ungebundener Form oder gekoppelt an die neutrophilen Granulozyten das Lumen verlässt, oder ob es über einen möglichen spezifischen oder unspezifischen transzellulären Transport diese Barriere überwindet [17]. Sehr wahrscheinlich hingegen ist, dass das Shiga-like Toxin gekoppelt an pleomorphkernige neutrophile Granulozyten die Zielorgane erreicht [18, 23, 27, 28]. Eine aktuelle Studie identifizierte den Toll-like Rezeptor 4 (TLR 4) als spezifischen Rezeptor der Leukozyten für Shiga-like Toxin 1 und 2 [29].

Am jeweiligen Zielorgan binden die B-Untereinheiten des Toxins an Globotriaosylceramid- (Gb3) Rezeptoren [20] und es kommt zur Clathrin-vermittelten Endozytose [20, 22]. In-vitro Daten mit Nabelschnurendothelzellen (HUVEC) zeigen, dass das Toxin durch diese Zellen schnell aufgenommen wird (4 Stunden) [30]. Da es sich bei der A-Untereinheit um eine N-Glycosidase handelt [11], ist sie in der Lage, spezifisch Adenosin der 28S rRNA abzuspalten und damit zu inaktivieren [11, 20]. Dadurch wird bei der Zielzelle Apoptose ausgelöst.

Shiga-like Toxin 2 ist für sich genommen stärker toxisch als in Kombination mit Shiga-like Toxin 1, oder als Shiga-like Toxin 1 allein [30–32]. Obwohl Shiga-like Toxin 2 – im Vergleich zu Shiga-like Toxin 1 - ein deutlich vermindertes Bindungsvermögen an Gb3-Rezeptoren aufweist [33], ist dessen LD₅₀ im Mausmodell (intraperitoneale oder intravasale Injektion) 400mal niedriger, als die von Shiga-like Toxin 1 [34].

In-vitro Daten an HUVEC zeigen, dass subletale Dosen (1/10 LD₅₀) von Shiga-like Toxin 1 und 2 die Expression inflammatorisch wirkender Moleküle hochregulieren. Hierbei ist der Einfluss von Shiga-like Toxin 2 auf die Expression von Interleukin-8 und Zelladhäsionsmolekülen größer, als der von Shiga-like Toxin 1 [30].

Dies erklärt vermutlich die höhere Toxizität von Shiga-like Toxin 2 im Vergleich zu Shiga-like Toxin 1.

1.5 *E. coli* O104:H4

E. coli O104:H4 weist einige abweichende Charakteristika von *E. coli* O157:H7 auf.

Als ursächlicher Keim der norddeutschen Epidemie im Jahr 2011 wurde *Escherichia coli* O104:H4 identifiziert. Der seinerzeit kursierende Stamm enthielt Charakteristika sowohl enterohämorrhagischer als auch enteroaggregativer *E. coli*-Stämme [10]. Er verfügte nicht über ein entsprechendes *eae*-Gen im „*locus for enterocyte effacement*“ zur Kodierung des *Intimin*-Proteins [10]. Das genetische Material dieses *E. coli* O104:H4 verfügt über drei Plasmide, mit jeweils 88 Kilo-Basenpaare (kbp), 75 kbp und 1,5 kbp Größe. Das größte der drei Plasmide enthält das Gen pESBL C227-11 welches für die Extended-spectrum Beta-Lactamase (ESBL) CTX-M-15 kodiert. Das kleinste Plasmid kodiert für keinen bekannten Virulenzfaktor. Das 75 kbp-Plasmid kodiert eine Vielzahl von Virulenzfaktoren, die für enteroaggregative *E. coli* typisch sind. Es entspricht dem pAA-Plasmid von EAEC und kodiert für Aggregative-Adhärenz-Fimbrien (AAF/I). [35, 36].

Diese Adhärenzfimbrien spielen bei dem Epidemiestamm aus dem Jahr 2011 eine entscheidende Rolle. Bei Verlust des pAA-Plasmids nimmt die Adhärenz von *Escherichia coli* O104:H4 an HCT-8-Zellen ab. Damit verbunden ist eine signifikante Reduktion der Häufigkeit des HUS [36]. Die Pathogenität von *Escherichia coli* O104:H4 hängt somit von diesen Fimbrien mit ab.

Zusätzlich beinhaltet das chromosomale Erbgut von *E. coli* O104:H4 zwei lambda-förmige Prophagen, von denen eine für das EHEC-typische Shiga-like Toxin 2 (Stx₂) kodiert [35].

Bei *E. coli* O104:H4 handelt es sich zusammenfassend um ein *stx*₂-positives, *eae*-negatives Shiga-like Toxin produzierendes *Escherichia coli*, das in sich die Charakteristika eines enterohämorrhagischen (EHEC) und enteroaggregativen (EAEC) Bakterienstammes vereinigt [10, 18, 37]. In der Fachliteratur findet sich auch die Bezeichnung eines „Entero-Aggregative-Haemorrhagic Escherichia coli“ (EAHEC) [37, 38].

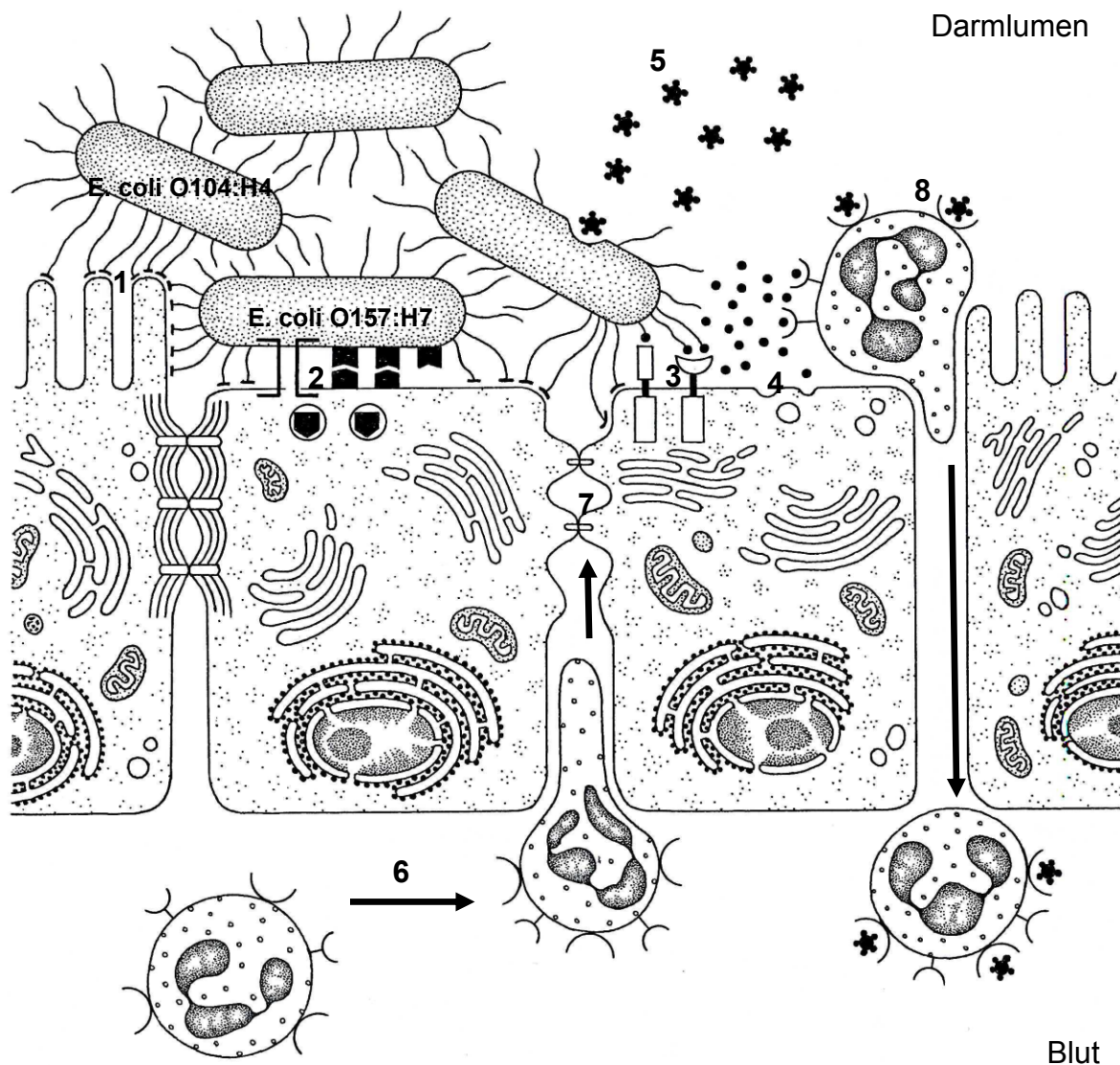


Abbildung 1: (modifiziert nach [40, 41]); Schematische Darstellung des Shiga-like Toxin-Transportes ausgehend vom Darmlumen zu peripheren Organen; die Darstellung zeigt sowohl *E. coli* O104:H4 als auch *E. coli* O157:H7 typische Adhärenzmechanismen

1. Bindung von *E. coli* O104:H4 durch Fimbrien an Enterozyten [16, 36]; 2. Interaktion von *E. coli* O157 mittels Typ-III-Sekretionssystem, Intimin und Tir am Enterozyten [16, 20]; 3. Interaktion von Fimbrien mit EGFR und TLR5 [26]; 4. Sekretion von IL-8 durch den Enterozyten [23]; 5. Shiga-like Toxin [22, 23]; 6. Neutrophiler Granulozyt erreicht aus der Peripherie den Darm und passiert die Blut-Darm-Schranke [17, 18, 23, 27, 28]; 7. Interaktion des Granulozyten mit den Tight Junctions [17]; 8. Bindung des Shiga-like Toxins an TLR 4 des Granulozyten und Migration [29]

1.6 Pathophysiologie des Hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS)

Das Hämolytisch-urämische Syndrom lässt sich prinzipiell in zwei Typen einteilen. Zum einen in das typische HUS, dem zumeist ein gastrointestinales Prodrom vorangeht. Ursächlich hierfür sind Infektionen mit *Escherichia coli* bzw. *Shigella dysenteriae*. Zum anderen in das multifaktoriell bedingte atypische Hämolytisch-urämische Syndrom (aHUS) [23].

1.6.1 Zielorgane

Renale Endothelzellen stellen das Hauptziel des Shiga-like Toxins dar. Gefäßendothel reagiert weniger sensibel auf Shiga-like Toxine, da es weniger Globotriaosylceramid (Gb3)-Rezeptoren exprimiert als renale Endothelzellen [23]. Im zentralen Nervensystem führt die Bindung von Shiga-like Toxin 2 an Neuronen und Gliazellen des Striatums zur Apoptose [42].

Endothel

Der Toxin-bedingte Zellschaden führt zu einer überschießenden Entzündungsreaktion [28]. Diese resultiert im Anschwellen und Ablösen der Endothelzellen von der Basalmembran sowie in der Aktivierung von Thrombozyten und der Gerinnungskaskade [27]. Dadurch bilden sich vermehrt Mikrothromben, die die Endstrombahn okkludieren [18].

Durch den endothelialen Zellschaden wird Mikro-RNA (miR-24 und miR-126) aus Endothelzellen freigesetzt. Diese Mikro-RNA scheinen ebenfalls einen Einfluss auf die Pathogenese des HUS zu haben. Während mir-24 proapoptotisch wirkt, scheint miR-126 antiapoptotisch zu wirken [43].

Niere

In der Niere exprimieren glomeruläre, tubuläre und mesangiale Zellen Gb3-Rezeptoren. Daher kann das Shiga-like Toxin von EHEC auf diese Zellen unmittelbar zytotoxisch wirken. Dies führt zu glomerulären und tubulären Nekrosen, wodurch die Nierenfunktion reduziert wird [28]. Der thrombotische Verschluss der renalen Gefäße führt zu einem herabgesetzten Blutfluss und im schlimmsten Fall zum akuten Nierenversagen [16].

Komplementsystem

Die Erhöhung des Serumspiegels von Komplementfaktor 3 (C3) bei HUS-Patienten legt nahe, dass das Komplementsystem beim typischen HUS, ebenso wie bei der atypischen Verlaufsform, an den Krankheitsprozessen beteiligt ist. Der genaue Mechanismus ist hierfür bisher jedoch noch nicht bekannt [28].

1.7 Atypisches HUS (aHUS)

Eine wichtige Differentialdiagnose des typischen HUS ist das atypische HUS. Etwa zehn Prozent der HUS-Fälle geht keine Infektion mit *Escherichia coli* oder *Shigella dysenteriae* voraus. Das atypische HUS ist das Ergebnis einer Fehlregulation des Komplementsystems [44, 45].

Das Komplementsystem dient erstens der Opsonierung pathogener Keime, zweitens der Rekrutierung weiterer Zellen des Immunsystems und drittens der Lyse von Zellen durch Bildung eines Membran-Angriff-Komplexes (MAK) [44]. Die Abbildung 2 zeigt vereinfacht den Ablauf dieses Systems. Wenn bestimmte Regulationsmechanismen des Komplementsystems ausfallen, kommt es zur ungehinderten Komplementaktivierung. Im Fall des atypischen HUS sind bisher mehrere Mutationen bekannt, die dies bewirken. Zirka 50 Prozent werden durch Mutationen der Komplementfaktoren H, I, B, C3 und des MCP ausgelöst. Neben diesen häufigen Mutationen sind noch weitere, seltenere Varianten bekannt [23, 44]. Derartige Mutationen können vererbt werden [46]. Jedoch bleibt die Ursache in ca. 30 bis 40 Prozent der Fälle unbekannt [44].

Wird eine solche Mutation klinisch auffällig, sind in der Regel bereits ein oder mehrere Regulationsmechanismen des alternativen Weges der Komplementaktivierung ausgefallen. Unterschiedlichste Trigger (Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Schwangerschaft [23]) können eine Fehlregulation und damit eine überschießende Immunantwort mit zellulärer Schädigung des eigenen Organismus auslösen. Leukozyten, Thrombozyten und das Gerinnungssystem werden kaskadenartig aktiviert, und dies führt zum Endothelschaden, was schließlich in der HUS-Symptomatik mündet. Diese lässt sich klinisch jedoch nur schwer oder gar nicht vom typischen, Infekt assoziierten HUS differenzieren [23, 46].

Lapeyraque und Kollegen haben 2011 den erfolgreichen Einsatz des monoklonalen Antikörpers Eculizumab bei drei Kindern (je 3 Jahre alt) mit einem HUS aufgrund einer Komplementdysregulation zeigen können [47]. Eculizumab unterbindet den finalen Schritt zur Bildung des Membran-Angriffs-Komplexes durch Unterbrechung der C5-Aktivierung, womit die Endstrecke jedes Komplementweges unterbrochen wird und Zielzellen nicht durch Porenbildung lysiert werden [23, 44, 45].

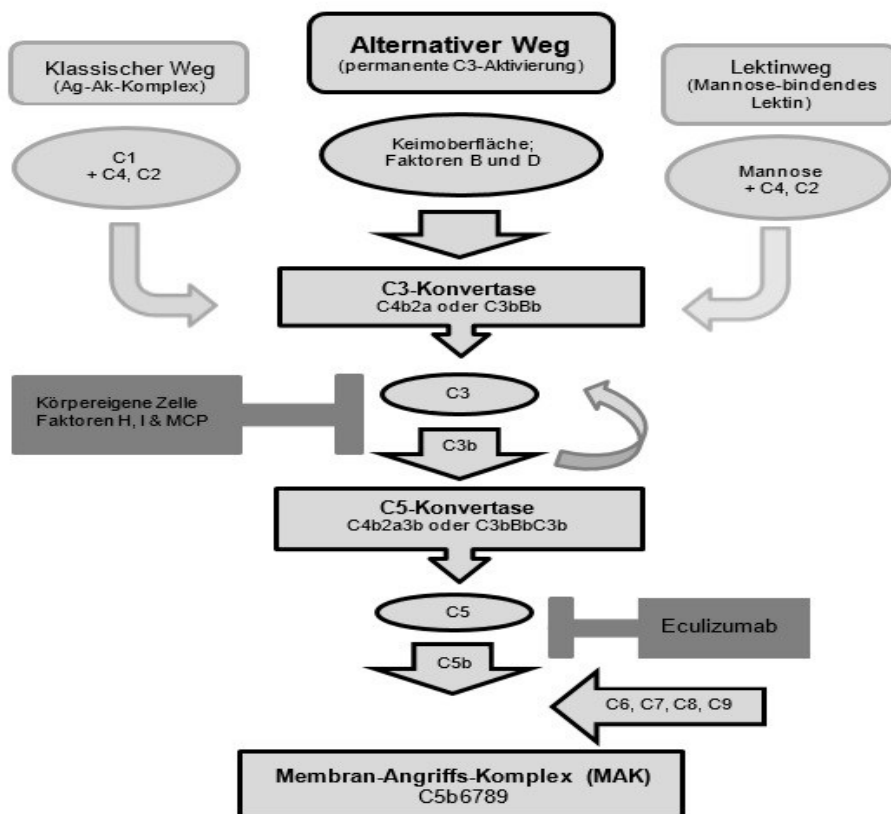


Abbildung 2: Übersicht des Komplementsystems, modifiziert nach [44]; Die Abbildung zeigt die drei Komplementwege mit ihrer gemeinsamen Endstrecke der C3-Konvertase.

1.8 Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)

Die Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) stellt eine weitere wichtige Differentialdiagnose des *E. coli*-assoziierten HUS dar. Sie ist durch „mikroangiopathische Hämolyse, Thrombozytopenie, Nierenversagen, neurologische Symptome und Fieber“ charakterisiert [9]. Aufgrund der Ähnlichkeit der Symptome zum HUS [3] ist das Alter der Erkrankten ein wichtiges Teilkriterium zur Diagnosefindung. Die TTP manifestiert sich vornehmlich bei erwachsenen Patienten [23], während Kinder unter 5 Jahren eher ein HUS entwickeln [48]. Trotz der Ähnlichkeiten der klinischen Präsentation ist die Pathogenese völlig unterschiedlich. So beruht die TTP auf einer verminderten Aktivität der Metalloprotease ADAMTS13 [23]. Diese Protease ist in diesem Fall nicht mehr in der Lage, frisch sezernierte, ultralange vonWillebrand-Faktor-Multimere zu spalten. Dies führt zu einer gesteigerten Thrombozytenaggregation mit Bildung von Mikrothromben, die die Endstrombahn okkludieren und zu der dem klinischen Bild eines HUS ähnelnden Symptomatik führen [9, 23].

2. Patienten, Material und Methoden

2.1 Studienbeschreibung

Die vorliegende Studie ist beobachtend und deskriptiv angelegt. Nach Bekanntwerden der *Escherichia coli*-Epidemie mit vermehrtem Auftreten von HUS-Fällen ab dem 19. Mai 2011 durch das Robert-Koch-Institut (RKI) [1] begannen wir mit der prospektiven Erfassung der Daten von Patienten mit einer *Escherichia coli* O104:H4-Infektion und/oder einem Hämolytisch-urämischem Syndrom.

Wir dokumentierten am Zentrum für Innere Medizin (ZIM) der Universitätsmedizin Rostock prospektiv von allen erwachsenen Patienten mit blutiger Diarrhoe und/ oder HUS die klinische Symptomatik sowie Therapie und Verlauf, ferner laborchemische, mikrobiologische und epidemiologische Daten. Darüber hinaus erfassten wir mit Hilfe von Kollegen der Kinder- und Jugendklinik (UKJ) der Universitätsmedizin Rostock prospektiv die Daten von allen mit *E. coli* O104:H4-infizierten Kindern. Zusätzlich werteten wir retrospektiv die Daten aus den verfügbaren Akten von drei mit *Escherichia coli* O104:H4-infizierten Patienten des Klinikums Südstadt Rostock aus. Nach dem 30.06.2011 konnte in Rostock kein EHEC-Fall mehr mit der Epidemie in Zusammenhang gebracht werden.

2.2 Nomenklatur

Um eventuellen Verwechslungen vorzubeugen, wird auf die folgende Nomenklatur verwiesen [49]. Die Abkürzung Stx (ohne zusätzliche arabische Zahl) steht für Shiga Toxin von *Shigella dysenteriae*. Die klein geschriebene Abkürzung stx steht für den entsprechenden kodierenden Genabschnitt. Steht hinter der Abkürzung eine arabische Ziffer (Stx₁, Stx₂), bezieht sich dies auf ein *E. coli*-assoziiertes Toxin. In diesem Fall steht Stx₁ (bzw. Stx₂) nicht für Shiga Toxin 1 (bzw. 2) von *Shigella dysenteriae*, sondern für Shiga-like Toxin 1 (bzw. 2) von *Escherichia coli*. Angaben von Toxin-Subtypen werden durch Buchstaben gekennzeichnet (z. B. Stx_{2a}). Auf die Verwendung des Synonyms Verocyto-Toxin (Vtx) für Shiga-like Toxin wird in dieser Arbeit verzichtet [49].

2.3 Einschlusskriterien der Patienten in diese Studie

In diese Studie wurden alle Patienten einbezogen, die vom 19.05.2011 bis einschließlich 30.06.2011 aufgrund blutiger Diarrhoe und/ oder des Auftretens eines Hämolytisch-urämischem Syndroms (HUS) im Zentrum für Innere Medizin (ZIM) der

Universitätsmedizin Rostock stationär behandelt wurden. Zusätzlich wurden alle Patienten aus der Universitäts-Kinder- und Jugendklinik Rostock (UKJ) und dem Südstadtklinikum Rostock, die nachgewiesenermaßen mit dem Epidemiestamm *Escherichia coli* O104:H4 infiziert waren, erfasst.

Patienten, die nachweislich an einem HUS infolge einer *E. coli* O104:H4-Infektion erkrankten, werden nachfolgend als HUS-Patienten bezeichnet. Hingegen werden Patienten, die nachweislich mit dem Epidemiestamm infiziert waren, aber kein HUS durchlebten, als non-HUS- bzw. EHEC-Patienten beschrieben. Gemäß der Vorgabe des Robert-Koch-Institutes werden „HUS-Fälle (...) nicht nochmals als EHEC-Fälle gezählt“ [3]. Die Definition eines EHEC- bzw. HUS-Falles erfolgt gemäß der durch das Robert-Koch-Institut (RKI) publizierten „Ausbruchs-Falldefinition für EHEC- und HUS-Fälle im Rahmen des Ausbruchs im Frühjahr 2011 in Deutschland“ [3].

2.3.1 Klinische Definitionen von EHEC-Erkrankung und HUS

In Kasten 1 ist die in dieser Arbeit gemäß des Robert-Koch-Institutes verwendete Definition einer EHEC- bzw. HUS-Erkrankung im Rahmen der *Escherichia coli* O104:H4-Epidemie von 2011 wiedergegeben.

Kasten 1: Klinisches Bild (laut RKI-Definition [3])

Erkrankungsbeginn am oder nach dem **1. Mai 2011** und klinisches Bild ...

a) einer **akuten EHEC-Erkrankung**, definiert als mindestens eines der drei folgenden Kriterien:

- **Durchfall oder blutiger Durchfall¹,**
- **krampfartige Bauchschmerzen,**
- **Erbrechen.**

b) eines **akuten enteropathischen HUS**, definiert als mindestens zwei der drei folgenden Kriterien:

- **Hämolytische Anämie,**
- **Thrombozytopenie ≤ 150.000 Zellen/mm³,**
- **Nierenfunktionsstörung (I. – IV.)**

I.) Einschränkung der Nierenfunktion (z.B. Serumkreatininerhöhung, Oligurie [verminderte Harnausscheidung, unter 500 ml/24 h]),

II.) Nierenversagen (z.B. Anurie (Harnausscheidung unter 100 ml/24 h)),

III.) Proteinurie (Eiweißausscheidung im Urin),

IV.) Hämaturie (blutiger Urin)

¹**Blutiger Durchfall**, definiert als mit Blut versetzter ungeformter Stuhl, der nach Auskunft des/ der Betroffenen, der Pflegeperson oder des behandelnden Arztes als blutiger Durchfall einzuordnen ist. Das Frequenzkriterium für Durchfall (≥ 3 ungeformte Stühle in 24 Stunden) muss dabei nicht erfüllt sein.

2.3.2 Fallkategorien und Faldefinitionen des Robert-Koch-Institutes

Durch das RKI werden folgende EHEC- und HUS- Fallkategorien unterteilt (siehe Kasten 2 – 4 [3]).

Kasten 2: EHEC-Falldefinitionen (laut RKI-Definition [3])

- I.) Klinisch-epidemiologisch bestätigte EHEC-Erkrankung**
Klinisches Bild einer akuten EHEC-Erkrankung, ohne direkten labordiagnostischen Nachweis, aber mit epidemiologischer Bestätigung (Kasten 3).
- II.) Klinisch-laboriagnostisch bestätigte EHEC-Erkrankung**
Klinisches Bild einer akuten EHEC-Erkrankung und direkter labordiagnostischer Nachweis.
- III.) Laboriagnostisch nachgewiesene EHEC-Infektion bei nicht erfülltem oder unbekanntem klinischen Bild**
Direkter labordiagnostischer Nachweis bei bekanntem klinischen Bild, das die Kriterien für eine akute EHEC-Erkrankung nicht erfüllt oder bei fehlenden Angaben zum klinischen Bild (nicht ermittelbar oder nicht erhoben). Hierunter fallen auch asymptomatische Infektionen.

Kasten 3: Epidemiologische Bestätigung einer EHEC-Infektion (laut RKI-Definition [3])

Epidemiologische Bestätigung, definiert als mindestens einer der vier folgenden Nachweise unter Berücksichtigung der Inkubationszeit:

- I.) Epidemiologischer Zusammenhang mit einer labordiagnostisch nachgewiesenen Infektion beim Menschen durch**
 - Mensch-zu-Mensch-Übertragung ODER
 - gemeinsame Expositionsquelle (z.B. Badegewässer, Lebensmittel, Tierkontakt),
- II.) Baden in einem labordiagnostisch nachgewiesenen kontaminierten Gewässer,**
- III.) Verzehr eines Lebensmittels (z.B. Rohkost, Rohmilch, Trinkwasser), in dessen Resten Shigatoxinbildende *E. coli* labordiagnostisch nachgewiesen wurden,**
- IV.) Kontakt mit einem labordiagnostisch nachgewiesenen infizierten Tier (z.B. Streichelzoo) oder seinen Ausscheidungen, oder Verzehr seiner Produkte (z.B. Rohmilch).**

Inkubationszeit ca. 2 bis 14 Tage.

Kasten 4: HUS-Falldefinitionen (laut RKI-Definition [3])

I.) **Klinisch diagnostizierter HUS-Fall**

Klinisches Bild eines akuten enteropathischen HUS ohne labordiagnostischen Nachweis.

II.) **Klinisch-laboridiagnostisch bestätigter HUS-Fall**

Klinisches Bild eines akuten enteropathischen HUS und direkter oder indirekter labordiagnostischer Nachweis.

IIA.) **EHEC**

Direkter labordiagnostischer Nachweis einer akuten EHEC-Infektion, definiert als positiver Befund bei mindestens einer der beiden folgenden Untersuchungen: (Toxinnachweis):

- Erregeranzucht und -isolierung nur aus Stuhl UND Nachweis eines Shigatoxins (Stx₂ oder undifferenziert) mittels ELISA in der isolierten *E. coli*-Kultur,
- Erregeranzucht in Mischkultur, Stuhlanreicherungskultur oder Isolierung von *E. coli* UND Nukleinsäure-Nachweis (z.B. PCR) eines Shigatoxin-Gens (stx₂ oder undifferenziert) aus dieser Probe.

II B.) **HUS**

Direkter oder indirekter labordiagnostischer Nachweis einer **akuten EHEC Infektion**, definiert als positiver Befund bei mindestens einer der vier folgenden Untersuchungen: (Toxinnachweis):

- wie oben

indirekter (serologischer) Nachweis:

- Nachweis von Anti-LPS-IgM-Antikörpern gegen *E.-coli*-Serogruppen (einmaliger deutlich erhöhter Wert, z.B. ELISA, Western-Blot),
- deutliche Änderung zwischen zwei Proben beim Nachweis von Anti-LPS-IgG Antikörpern gegen *E. coli*-Serogruppen (z.B. ELISA).

III.) **HUS-Verdachtsfall**

Klinisches Bild, das nach Auskunft des behandelnden Arztes als akutes enteropathisches HUS einzuordnen ist, ohne dass das klinische Bild eines akuten enteropathischen HUS gemäß der oben im Abschnitt „Klinisches Bild“ aufgeführten Kriterien formal erfüllt ist. Ein eventueller labordiagnostischer Nachweis wird hierbei nicht berücksichtigt.

2.3.3 Neurologisch-psychiatrische Symptome

Zur vergleichenden Analyse der neurologischen Beschwerden der HUS-Patienten haben wir in Anlehnung an die Greifswalder Kriterien [50] einzelne Symptome durch Vergabe von Punkten bewertet. Die Summe der Punkte wurde als Score für den Schweregrad der neuropsychiatrischen Beteiligung verwendet (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Neuro-Score [50]

Symptom	Punkte
Desorientierung	1
Panik bzw. Halluzinationen	1
Koma	2
Myoklonie	1
Sprachstörung	1
Parese	1
Krampf	1
Beatmung aufgrund	
neurologischer Ursachen	3
anderer Ursachen	1

2.4 Ausschlusskriterien

Folgend werden die durch das *RKI* definierten Ausschlusskriterien für *EHEC*- bzw. HUS-Fälle aufgeführt [3]:

Kasten 5: Ausschlusskriterien (laut RKI-Definition [3])

- I.) Nachweis nichtinfektiöser Ursachen,
- II.) Nachweis einer Serogruppe ungleich O104 oder eines Serotyps ungleich O104:H4,
- III.) Nachweis des Shiga (-like) toxins Stx1 oder des Shiga (-like) toxin-Gens stx1.

2.5 Laborchemische Analysen und Referenzwerte

Die Laborparameter der Patienten wurden durch das „*Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin*“ der Universitätsmedizin Rostock sowie der „*Abteilung für Labordiagnostik*“ des Klinikum Südstadt Rostock ermittelt. Die Normalbereiche hängen vom Alter und Geschlecht ab. Daher sind für die sechs Kinder (Kind 1 – Kind 6 in Tabelle 4) dieser Studie jeweils die individuellen Referenzwerte angegeben (siehe Tabelle 4).

Der Zeitdauer des pathologischen Auftretens von Parametern wurde als Intervall zwischen dem Tag des ersten Erscheinens eines pathologischen Wertes (Tag 0 oder d0) bis einschließlich des Tages des letzten pathologischen Vorhandenseins dieses Wertes definiert.

Tabelle 4: Laborreferenzwerte

	Männer	Frauen	Kind 1	Kind 2	Kind 3	Kind 4	Kind 5	Kind 6	Einheit
Hämoglobingehalt	8,6 - 12	7,4 - 9,9	6,9 - 8,9	7,4 - 9,9	7,4-9,9	7,4 - 9,1	7,4 - 9,2	8,6 - 12	mmol/l
Leukozyten	4,0 - 9,0	4,0 - 9,0	5,5 - 15,5	4,0 - 9,0	4,0 - 9,0	4,5 - 10	4,5 - 10	4,0 - 9,0	10E9/l
Thrombozyten	150 - 450	150 - 450	150 - 530	150 - 450	150 - 450	150 - 530	150 - 450	150 - 450	10E9/l
LDH	<250	<250	<317	<248	< 248	<299	<394	<352	U/l
Kreatinin	57- 113	39 - 91	<71	39 - 91	39 - 91	<88	<88	57 - 113	µmol/l

2.6 Erregeranalyse

Zur Erregeridentifizierung untersuchte das „*Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene*“ (IMIKRO) Rostock Patienten-Stuhlproben. Der Algorithmus zur Probenanalyse ist in Abbildung 5 schematisch dargestellt.

Die Stuhlproben wurden in einem ersten Schritt für 18 - 24 Stunden bei 36°C in einem speziellen *EHEC*-Anreicherungsmedium (Mast Diagnostica, Reinfeld)

bebrütet. Daraufhin wurde das Zellgemisch bei 4000 g zentrifugiert. Der Überstand und das Sediment wurden jeweils separat analysiert.

Aus dem Überstand des Mediums wurde der native Shiga-like Toxin Nachweis (AG-nativ) mittels Enzym-Immunoassay (Prospect Shigatoxin *E. coli*, Remel - Oxoid, Cambridge, UK) durchgeführt. Zusätzlich wurde der Überstand mittels inhouse-PCR auf das Vorhandensein von *stx*₁-, *stx*₂ und *eae*-Genen untersucht. Nachfolgend sind das Programm zur Durchführung der PCR (siehe Tabelle 5), die verwendeten PCR-Primer-Sequenzen (siehe Tabelle 6) sowie exemplarische PCR-Gelbilder der *E. coli* O157:H7-Referenzstämme des IMIKRO (siehe Abbildung 4) wiedergegeben.

Tabelle 5: PCR-Programm zur Detektierung der Gene von Stx2 und Intimin

Schritt	°C	Dauer	Wiederholung
1	94	600s	35
2	94	30s	
3	55	60s	
4	72	60s	
5	72	300s	

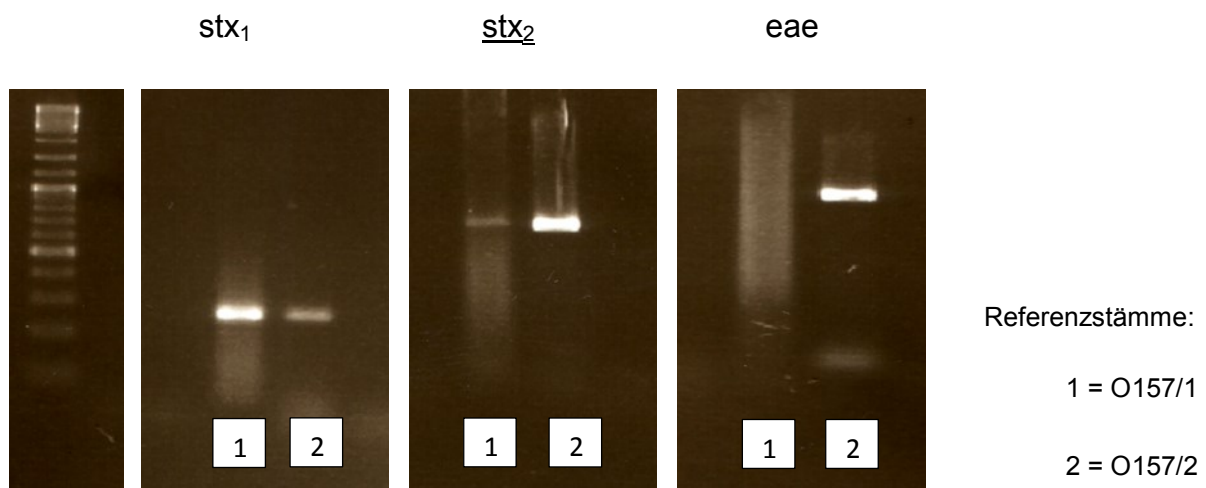


Abbildung 4: PCR-Gelbilder der *E. coli* O157:H7-Referenzstämme des IMIKRO

Der Nachweis der *E. coli* O104:H4-Isolate erfolgte durch das *stx*₂-Gen.

Das Sediment des zentrifugierten Anreicherungsmediums wurde zur Bebrütung von ESBL-Screeningplatten (Mast), Enterohämolysin- (Heipha, Eppelheim) und MacConkey-Agarplatten (BectonDickinson, Heidelberg) genutzt. Die Identifizierung erfolgte massenspektrometrisch (MALDI-TOF) (Axima, Shimadzu, Duisburg) bzw.

biochemisch (VITEK 2, bioMérieux, Nürtingen). Durch Breakpointbestimmung (VITEK 2) der *E. coli*-Isolate erfolgte die Analyse von Antibiotikaresistenzen sowie speziell der ESBL-Bildung.

Bei positiven stx2-Gennachweis, galt *E. coli* O104:H4 als nachgewiesen. Hingegen wurde der alleinige Stx₂-Antigen-Nachweis aus Nativmedien als nicht-spezifische Reaktion bewertet. Zur weiteren Typisierung wurden alle kulturell bestätigten EHEC-Stämme an das Nationale Referenzzentrum für Enterobakterien in Wernigerode verschickt.

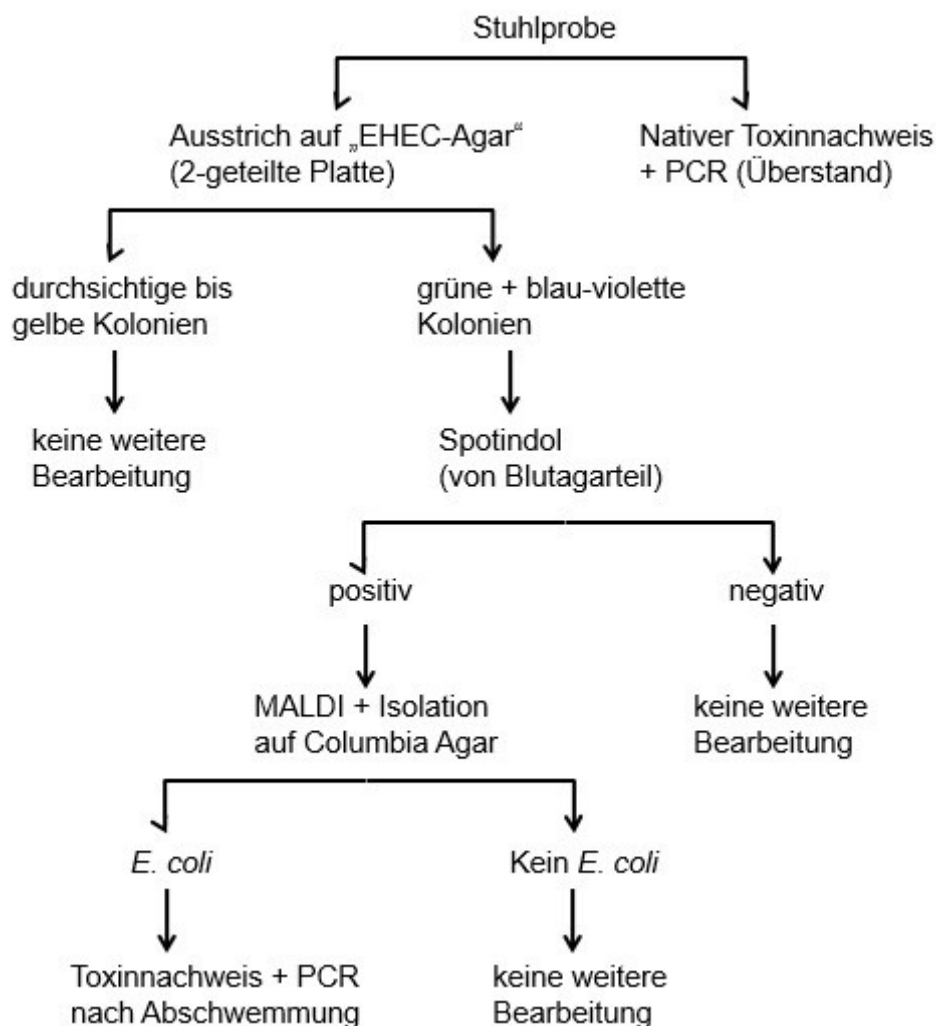


Abbildung 5: Algorithmus der Stuhlprobenanalyse

Tabelle 6: Primer-Sequenzen für die PCR zum Nachweis von Stx₁, Intimin und Stx₂

Zielgen	Genprodukt	Sequenz (5' - 3')	c(μM)	Amplikongröße (bp)
stx ₁	Stx ₁	GTTTGCAGTTGATGTCAGAGGGA	0.25	260
		CAACGAATGGCGATTATCTGC	0.25	
eae	Intimin	GGYCAGCGTTTTTTCCTTCCTG	0.15	377
		TCGTCACCARAGGAATCGGAG	0.15	
stx ₂	Stx ₂	GCCTGTCGCCAGTTATCTGACA	0.5	420
		GGAATGCAAATCAGTCGTCCTC	0.5	

2.7 Therapie

2.7.1 Plasmapherese

Da es zu Beginn der Epidemie kaum verlässliche Daten zur Plasmapheresetherapie erwachsener Patienten im Rahmen eines HUS gab, wurde zunächst das Therapieschema eingesetzt, das auch bei der Thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) Anwendung findet. Die Indikation zur Plasmapherese wurde durch eine auffällige neuropsychiatrische Symptomatik, Thrombozytenzahlen unter 30 Gpt/l sowie einem raschen Plättchenabfall einhergehend mit Hämolyse gestellt. Die Behandlung erfolgte über einen zentralvenösen Zugang (ZVK) in der *V. jugularis interna dextra* bzw. *sinistra*. In einem Fall wurde die Plasmapherese aufgrund niedriger Thrombozytenzahlen (< 10 Gpt/l) über einen peripheren Zugang durchgeführt.

Der in der Folge angewandte Therapieplan entsprach den im Verlauf der Epidemie publizierten Empfehlungen der *Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)* [51]. Der Plasmaaustausch wurde mit Life18-Geräten (Miltényi Biotec GmbH, Teterow, Germany, Therapeutic Plasma exchange (TPE)- Kit) oder Multifiltrate-Geräten (Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA, Bad Homburg, Germany, PlasmaFlux PSu 1S) betrieben. Die Antikoagulation wurde heparinfrei als Citratantikoagulation durchgeführt. Die Spiegel des ionisierten Calciums hinter dem Plasmapheresefilter wurden engmaschig überwacht. Hierbei wurde ein ionisiertes Calcium hinter dem Filter von 0,3 bis 0,4 mmol/l angestrebt. Die Flussraten für Citrat und Calciumsubstitution wurden so gewählt, dass die Blutplasmaspiegel des systemischen ionisierten Kalziums zwischen 1,0 und 1,2 mmol/l lagen. Die Plasmapheresetherapie wurde täglich durchgeführt, bis die Thrombozytenzahl über 100 Gpt/l lag. Die ausgetauschte Plasmamenge entsprach dem einfachen

Plasmavolumen des Patienten. Als Substitutionslösung wurde FFP (fresh frozen plasma) oder Octaplas (Octapharma GmbH, Langenfeld, Deutschland) verwendet. Wenn Eculizumab gegeben wurde, wurde die Plasmapheresetherapie nach der Antikörpergabe für 48 Stunden pausiert.

Kasten 6: Nephrologische Therapie bei EHEC Infektion mit schwerer thrombotischer Mikroangiopathie (laut DGfN [51])

- Indikation zur Plasmapherese (PP) bei renaler und / oder neurologischer Beteiligung und schwerer Hämolyse (Thrombozyten $< 100.000 \text{ mm}^3$; einzelne Zentren warten bis Thrombozyten $< 30.000 \text{ mm}^3$)
- Plasmapherese mit Ersatz des Plasmavolumens ($PV = (0,065 \times \text{Körpergewicht in kg}) \times (1 - \text{Hämatokrit})$) alle 24h. Nach 5 PP kann die Therapie, je nach Verlauf, nur noch alle 48h erfolgen.
- Stopp der Therapie bei LDH $< 400 \text{ U/l}$ und Thrombozyten über $100.000/\text{mm}^3$
- Als Plasmaersatz sollte in erster Linie FFP verwandt werden. Ggf. kann im Verlauf 50% des Plasmaersatzes mit Humanalbumin erfolgen
- Vor jeder Plasmapherese Gabe von 100mg Soludecortin sowie 1 Ampulle Tavegil (Clemastin) und 1 Ampulle Ranitic (Ranitidin) zur Prophylaxe von anaphylaktoiden Reaktionen
- Standardmäßig keine weitere Steroidgabe
- Antikoagulation mit Heparin oder Citrat
- Täglich Kontrolle von Blutbild, LDH, Calcium, Kalium, Kreatinin alle zwei Tage (besser Cystatin)
- PP am Herz- und O_2 -Monitor, täglich Diuresebestimmung
- Bei Bedarf Hämodialyse nach den PP
- Erythrozytenkonzentrate nur bei Hämoglobinkonzentration (Hb) $< 6,0 \text{ g/dl}$ (ggf. früher bei symptomatischer Anämie); Hb nicht auf über $10,0 \text{ g/dl}$ anheben
- Bei schweren Verläufen kann eine PP auch bei Schwangeren und Kindern sinnvoll sein

In Rostock wurde keine generelle Prophylaxe anaphylaktoider Reaktionen durchgeführt.

2.7.2 Hämodialyse

Eine temporäre Nierenersatztherapie war indiziert, sobald es zum akuten Nierenversagens kam. „Allgemein akzeptierte Kriterien für den Dialysebeginn sind das Vorhandensein urämischer Symptome, eine Hyperkaliämie, die nicht auf konservative Maßnahmen anspricht, die anhaltende extrazelluläre Volumenzunahme trotz diuretischer Therapie, eine therapierefraktäre Azidose (...)“ [9]. Hierzu wurden Fresenius 4008 – Dialysegeräte (Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, 61346 Bad Homburg) unter Verwendung von Fresenius FX 50 bzw. FX 80 Dialysatoren

genutzt. Die Behandlung erfolgte über einen Zentralvenösen Zugang (ZVK) der *V. jugularis interna dextra* bzw. *sinistra*. Die Antikoagulation wurde bei normalen bzw. leicht erniedrigten Thrombozytenkonzentrationen mit Heparin durchgeführt. Bei stark erniedrigten Blutplättchenkonzentrationen wurde mit Citrat antikoaguliert oder auf eine Antikoagulation ganz verzichtet.

2.7.3 Eculizumab

Die Indikation zur Gabe von Eculizumab (Solaris; Lonza Biologics, Inc., Portsmouth, New Hampshire) wurde gestellt, wenn es unter Plasmapheresetherapie entweder zu keiner Besserung oder zu einer Verschlechterung der neuropsychiatrischen Symptomatik des Patienten kam. Grundlage hierfür lieferte eine Arbeit über den therapeutischen Effekt des monoklonalen Antikörpers bei der Behandlung von drei Kindern mit einem atypischen HUS [47]. Da Eculizumab zu einem funktionellen Komplementdefekt führt und „Defekte der terminalen Komplementkomponenten (C5-C9) (...) mit einem deutlich erhöhten Risiko für invasive Meningokokkeninfektionen“ [52] assoziiert sind, ist im Rahmen der Behandlung eine prophylaktische Impfung gegen Meningokokken indiziert. Diese wurde mit einem tetravalenten Meningokokken-Polysaccharidimpfstoff (Menveo, Novartis Pharma Marketing GmbH) nach der Eculizumabtherapie durchgeführt [52].

2.8 Fragebögen

Zur Identifizierung des Vektors von *E. coli* O104:H4 führten das RKI und die örtlichen Gesundheitsämter Nachforschungen mittels eines standardisierten Fragebogens durch. Bei stationären Patienten wurden diese Daten durch das ärztliche Personal, bzw. durch Medizinstudenten im Praktischen Jahr erhoben.

Im Rahmen der Verlaufsbeobachtung unserer Patienten entwarfen wir ferner einen eigenen Fragebogen, den wir drei Monate nach der Entlassung aus dem Krankenhaus an die Patienten verschickten. Zusätzlich luden wir die Patienten nach einem Jahr und nach drei Jahren in die infektiologische Ambulanz der Universitätsmedizin Rostock für eine vollständige klinische Untersuchung sowie für eine Blutentnahme zur laborchemischen Verlaufskontrolle ein.

2.9 Ethikkommission

Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Universitätsmedizin Rostock vorgelegt. Das Protokoll erfasste das Erheben der Krankheitsgeschichte und des klinischen Verlaufs bei Patienten mit EHEC-induziertem HUS sowie die Nachbeobachtung zum Erfassen der Langzeitfolgen von EHEC-Infektionen.

2.10 Statistische Methodik

Die statistische Analyse erfolgte mit dem zweiseitigen Fisher's Exact Test. Hierbei wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Patientencharakteristika der Patienten

Im Zeitraum vom 15.05.2011 bis zum 30.06.2011 wurden im Zentrum für Innere Medizin (ZIM) der Universitätsmedizin Rostock 35 Patienten therapiert, die stationär aufgrund einer Diarrhoe, einer blutigen Diarrhoe oder einem HUS aufgenommen worden waren. Bei 15 Patienten wurde eine Infektion mit *E. coli* O104:H4 und bei 20 weiteren Patienten wurde eine Infektion mit anderen Erregern nachgewiesen (siehe Abbildung 6).

Von den 15 mit dem Epidemiestamm *Escherichia coli* O104:H4 infizierten Patienten waren 13 Frauen. Das mittlere Alter aller Erkrankter lag bei 42 Jahren (+/- 19,1 SD; Bereich: 19 - 81 Jahre; Median= 35). Elf der mit *E. coli* O104:H4-infizierten Patienten (zwei Männer, neun Frauen) erkrankten am Vollbild eines HUS. Alle Patienten überlebten.

Bei weiteren 20 stationär in der ZIM therapierten Patienten wurde eine andere Genese der infektiösen Gastroenteritis diagnostiziert. Hierbei handelte es sich um Infektionen mit *Campylobacter species* (n= 11), *Clostridium difficile* (n= 3), *Salmonella species* (n= 2), *Rota-Virus* (n= 1). In drei Fällen gelang kein Erregernachweis. 50 Prozent (n= 10) dieser Patienten waren weiblich. Das mittlere Alter dieser Patientengruppe betrug 52 Jahre (+/- 24,3 SD; Bereich: 21 – 92 Jahre; Median= 54). Auch in dieser Patientengruppe verstarb niemand.

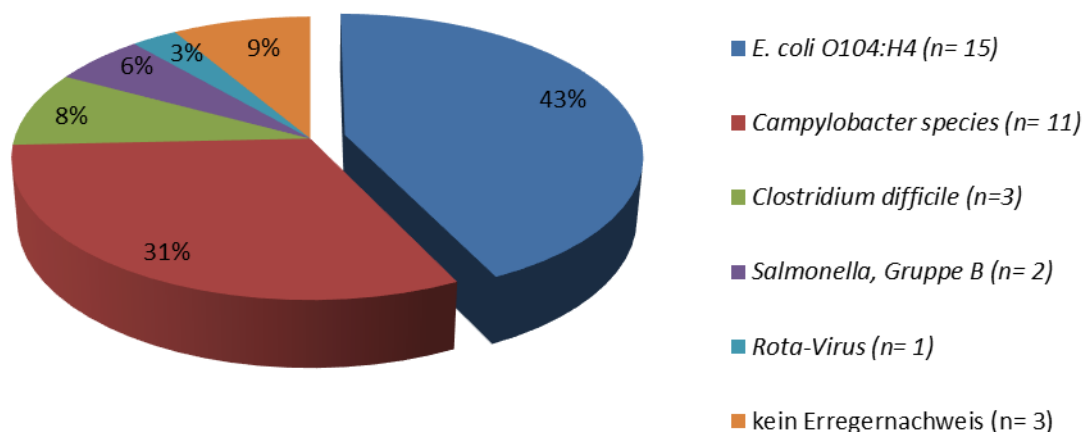


Abbildung 6: Erregerhäufigkeiten im Zentrum für Innere Medizin Rostock (n= 35)

Zusätzlich erfassten wir Daten von neun weiteren Patienten in der Universitäts-Kinder und Jugendklinik sowie der internistischen Stationen des Südstadtklinikums Rostock, die mit dem Epidemiestamm *Escherichia coli* O104:H4 infiziert waren.

Sechs Kinder (drei Jungen, drei Mädchen), die alle ein HUS entwickelten, wurden in der Universitäts-Kinder und Jugendklinik behandelt. Ihr mittleres Alter lag bei 11 Jahren (+/- 4,4 SD; Bereich: 4 – 17 Jahre; Median= 12). Zusätzlich wurden im Klinikum Südstadt von dem 20.5.2011 bis zum 30.05.2011 zwei Frauen mit HUS und ein Mann ohne HUS im Alter von 29 bis 82 Jahren stationär therapiert. Auch hier überlebten alle Erkrankten.

Tabelle 7: absolute Fallzahlen der Patienten			
	ZIM (EHEC + HUS)	(EHEC + HUS) Gesamtpatientenzahl aller beteiligten Kliniken	non-EHEC Gesamtpatientenzahl aller beteiligten Kliniken
Anzahl	15 (100%)	24 (100%)	20 (100%)
Alter [Mittelwert +/- SD in a (Bereich)]	43,6 +/- 19,4 (19 - 81)	36 +/- 25 (4 - 82)	52 +/- 24,3 (21 - 92)
Geschlecht			
Weiblich	13 (87%)	18 (75%)	10 (50%)
Männlich	2 (13%)	6 (25%)	10 (50%)
HUS	11 (73%)	19 (79%)	0
Thrombozytopenie	13 (87%)	21 (86%)	4* (25%)
Anämie	12 (80%)	21 (86%)	10* (63%)
keine Hämolyse	1 (7%)	1 (4%)	6* (38%)
Hämolyse	11 (73%)	20 (83%)	4* (25%)
Nierenfunktionsstörung	13 (87%)	22 (92%)	5* (31 %)

* n= 16

3.2 Infektionsweg mit *E. coli* O104:H4

Als Risikofaktor für eine Infektion mit *Escherichia coli* O104:H4 konnte das Nahrungsmittel „Bockshornkleesprossen“ ermittelt werden. Bei 13 Patienten (54%) konnte das Verzehren von diesen Sprossen als wahrscheinlichste Infektionsquelle identifiziert werden, darunter befanden sich zwei Erkrankte, die sich unabhängig voneinander in einem vom *RKI* identifizierten Cluster-Restaurant in Lübeck mit dem Epidemiestamm infizierten. Sieben Befragte konnten den vermutlichen Infektionszeitpunkt genau datieren. Hieraus wurde die mittlere Dauer zwischen Infektionszeitpunkt und Manifestation erster klinischer Symptome (Diarrhoe) dieser sieben Patienten mit 5,1 Tagen (+/- 2,6 SD; Bereich: 1 - 8; Median= 5) ermittelt. Bemerkenswert war die Häufung von Erkrankungsfällen innerhalb einer Familie bei der sich drei (10, 10 und 13 Jahre alt) von vier Geschwistern infizierten, wobei der Tag der Infektion (18. Mai 2011) exakt durch die Mutter angegeben werden konnte. Sie erinnerte sich an das Verzehren von Brötchen mit Sprossen, die die drei später erkrankten Kinder, nicht aber das vierte Geschwisterkind, gegessen hatten.

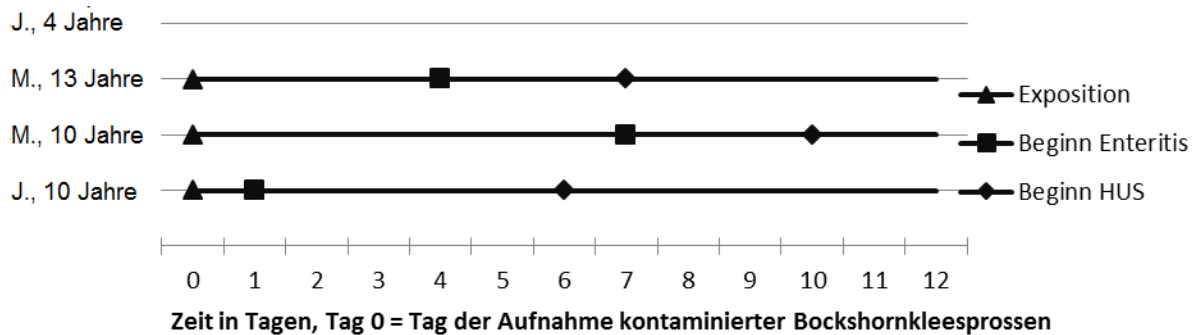


Abbildung 7: Infektionsverlauf von drei Geschwistern, die Bockshornkleesprossen verzehrt hatten sowie einem vierten Kind, das keine Sprossen aß und nicht erkrankte

Die elf übrigen Patienten konnten sich nicht an den Verzehr von Bockshornkleesprossen erinnern. Bei dem Ehemann und dem dreijährigen Sohn einer 35-jährigen HUS-Patientin ohne Diarrhoe konnte das Shiga-like Toxin 2 im Stuhl nachgewiesen werden. Beide Familienangehörigen waren symptomlos und zeigten keinerlei Symptome einer EHEC-Infektion.

Im Falle einer 22-jährigen EHEC-Patientin wurde die Diagnose epidemiologisch gestellt. Vier Tage nach einem gemeinsamen Essen inklusive Salat in einem Restaurant mit ihrem Lebensgefährten, entwickelte ihr Partner eine *E. coli*-assoziierte hämorrhagische Diarrhoe und anschließend ein HUS. Zwei Tage nach Symptombeginn bei ihrem Lebensgefährten, entwickelte sie ebenfalls eine hämorrhagische Enteritis. Zwar war eine zwei Tage später durchgeführte Analyse ihres Stuhls negativ für Shiga-like Toxin 2 und *Escherichia coli* O104:H4. Die Thrombozytenzahl sank jedoch auf 53 Gpt/l, wenn auch die Konzentration für Kreatinin und Hämoglobin niemals außerhalb der Referenzbereiche waren. Aufgrund der Verbindung zu einem HUS-Patienten wurde die hämorrhagische Enteritis als epidemiologisch bestätigter EHEC-Fall gewertet.

3.3 Grunderkrankungen der Patienten

Fünzig Prozent (n=12) der mit *E. coli*-infizierten Patienten wiesen Grunderkrankungen auf. Darunter zählen die drei Geschwisterkinder, die alle die Faktor-V-Mutation vom Typ „Leiden“ haben. Die übrigen neun erwachsenen Patienten wiesen folgende Grunderkrankungen auf: arterielle Hypertonie (n= 7), Diabetes mellitus (n= 4), Hypothyreose (n= 2), Migräne (n=2), Osteoporose (n=1) und Aortenklappeninsuffizienz (n= 1).

3.4 Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen

Der Erregernachweis von *E. coli* O104:H4 erfolgte in 23 der untersuchten Fälle mikrobiologisch. Alle *E. coli* O104:H4-Isolate unserer Patienten erwiesen sich als ESBL-Bildner mit Resistenzen gegenüber Penicillinen, Cephalosporinen, Tetracyclinen, Metronidazol und Co-trimoxazol. Sie waren sensibel auf Ciprofloxacin, Aminoglykoside und Carbapeneme.

3.5 Klinische und laborchemische Befunde der Patienten mit EHEC-Infektion und HUS

3.5.1 Diarrhoe

Dreiundzwanzig Patienten wiesen eine Diarrhoe auf, die – bis auf eine Ausnahme – blutig war. Die Hämorrhagie begann durchschnittlich 1,6 Tage (+/- 2,5 SD; Bereich: 0 – 9; Median= 0,5) nach Beginn der Diarrhoe, wobei elf Erkrankte von Anfang an Blutbeimengungen im Stuhl hatten. Eine Patientin entwickelte ein HUS ohne vorherige Diarrhoe, jedoch mit Nachweis von Shiga-like Toxin 2 im Stuhl. Die Diarrhoe währte im Durchschnitt für 9,6 Tage (+/- 4,1 SD; Bereich: 3 – 16; Median= 9) und es vergingen im Mittel 5,9 Tage (+/- 2,7 SD; Bereich: 3 – 10; Median= 5) zwischen Auftreten der Diarrhoe und Manifestation des HUS (siehe Abbildung 8).

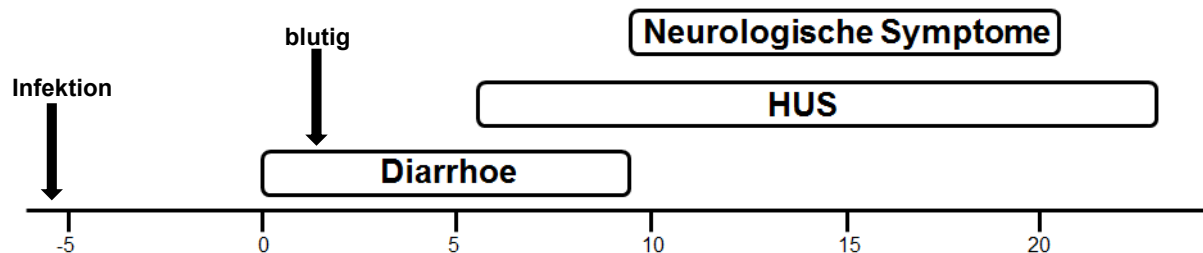


Abbildung 8: Schematische Darstellung des klinischen Verlaufs der Patienten während der *E. coli* O104:H4-Epidemie 2011 in Rostock in Tagen.

3.5.2 Thrombozytopenie

Im Laufe der Epidemie entwickelten 21 Patienten eine Reduktion der Zahl der Blutplättchen unter 150 Gpt/l. Diese trat durchschnittlich 5,9 Tage (+/- 3,4 SD; Bereich: -3 – 11; Median= 5,5) nach Einsetzen der Diarrhoe auf und dauerte im Mittel 10 Tage (+/- 6,6 SD; Bereich: 2 – 32; Median= 8) (siehe Abbildung 9).

Alle HUS-Patienten (n= 19) wiesen eine Thrombozytopenie auf. Hierunter entwickelten fünf (vier Erwachsene und ein Kind) eine ausgeprägte Plättchenreduktion mit einer minimalen Thrombozytenzahl von 5 – 10 Gpt/l. Im Falle

der Kinder normalisierte sich der pathologische Laborwert schneller als bei den Erwachsenen (8 +/- 4,7 Tage vs. 12,1 +/- 6,9 Tage).

Zwei von fünf non-HUS-Patienten wiesen eine Thrombozytopenie mit minimalen Plättchenwerten zwischen 53 Gpt/l und 139 Gpt/l auf.

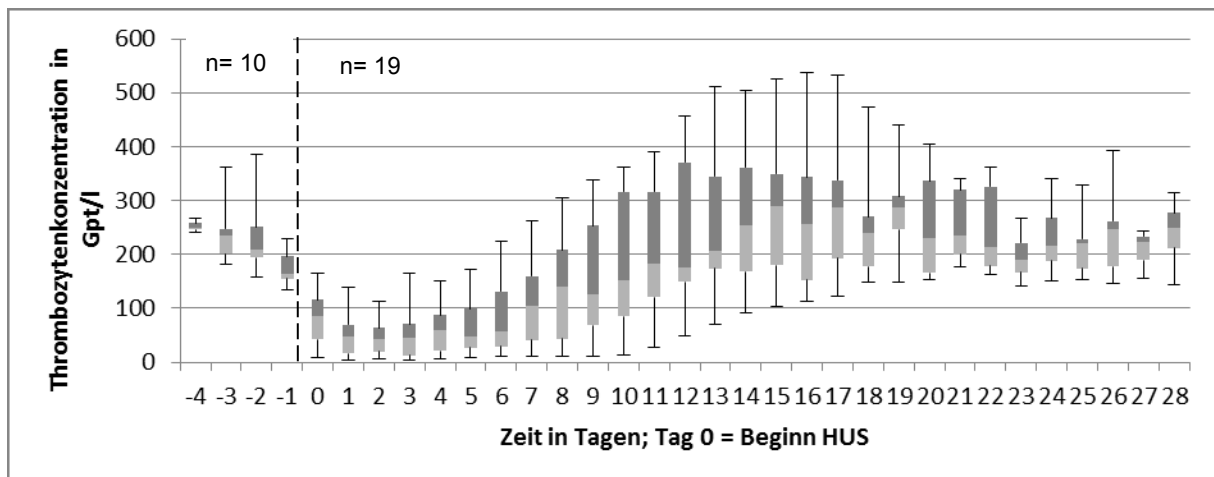


Abbildung 9: Thrombozytenanzahl im Verlauf des HUS

3.5.3 Hämolytische Anämie

Zwanzig Patienten litten an einer hämolytischen Anämie, darunter ein Patient, der kein HUS ausbildete. Im Mittel kam es 5,8 Tage (+/- 3,2 SD; Bereich:-1 – 10= Median: 5) nach Einsetzen der Enteritis zur Abnahme der Hämoglobinkonzentration unterhalb des Normbereiches. Die hämolytische Anämie dauerte durchschnittlich 18,9 Tage (+/- 8 SD; Bereich: 4 – 33 Tage; Median= 20). Der Hämoglobinwert normalisierte sich bei den Kindern schneller als bei den Erwachsenen. Insgesamt wiesen 14 Behandelte (73,7%) (fünf Kinder und neun Erwachsene) eine schwere, transfusionspflichtige Anämie (Hämoglobingehalt [Hb] < 5 mmol/l) auf. Eine 72-jährige Patientin aus dem Klinikum Südstadt Rostock wurde bei einem minimalen Hb von 5,4 mmol/l transfundiert. Hierzu wurden während der stationären Therapie kumulativ 95 [Mittelwert pro Person: 6,3 +/- 2,9 SD; Bereich: 2 – 12] Erythrozytenkonzentrate bei insgesamt 15 transfundierten Patienten verwendet. Die Normalisierung der Konzentration der Lactat-Dehydrogenase (LDH) erfolgte schneller als die des Hb (Abbildungen 10 und 11).

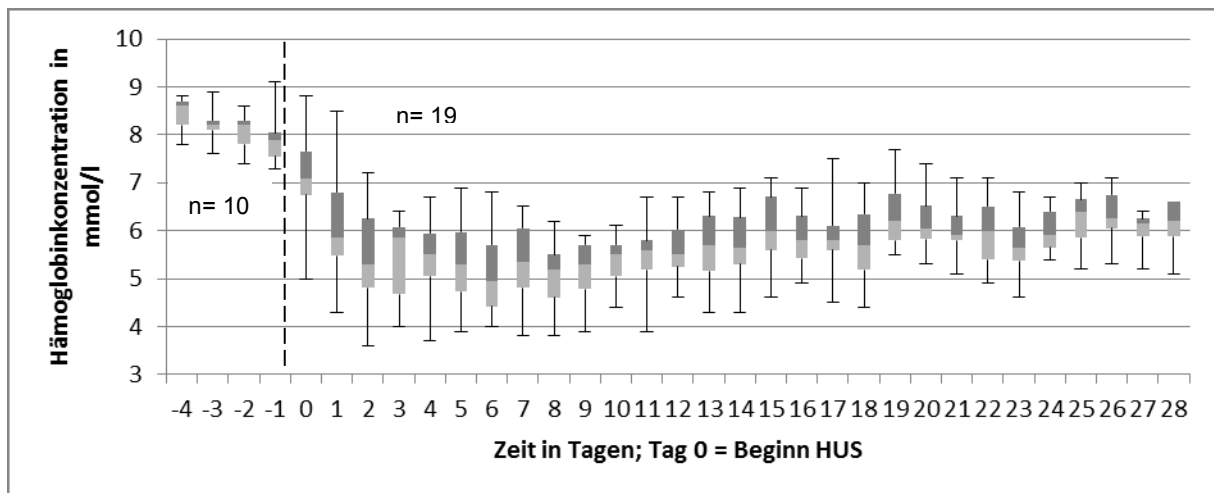


Abbildung 10: Hämoglobinkonzentration im Verlauf des HUS

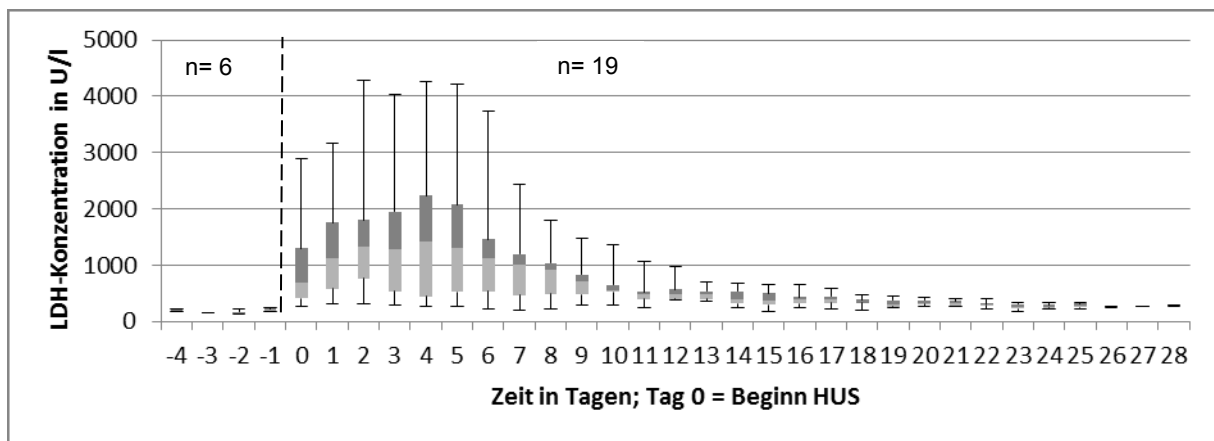


Abbildung 11: LDH-Konzentration im Verlauf des HUS

3.5.4 Nierenfunktionsstörung

Alle HUS-Patienten zeigten eine Störung der Nierenfunktion. Alle hatten eine Erhöhung der Kreatininkonzentration im Serum. Einer von ihnen hatte eine Hämaturie, vier verzeichneten eine Oligurie, und drei dieser vier Patienten entwickelten eine Anurie. Keines der Kinder war an- oder oligurisch.

Die non-HUS-Patienten wiesen in drei von fünf Fällen einen normabweichenden Kreatininanstieg auf.

Die Nierenfunktionsstörung dauerte durchschnittlich 31,5 Tage (+/- 46,6 SD; Bereich: 1- 209; Median= 18,5). Bei einer pädiatrischen Patientin dauerte es 209 Tage, bis der Kreatininspiegel im Serum wieder im Normbereich lag.

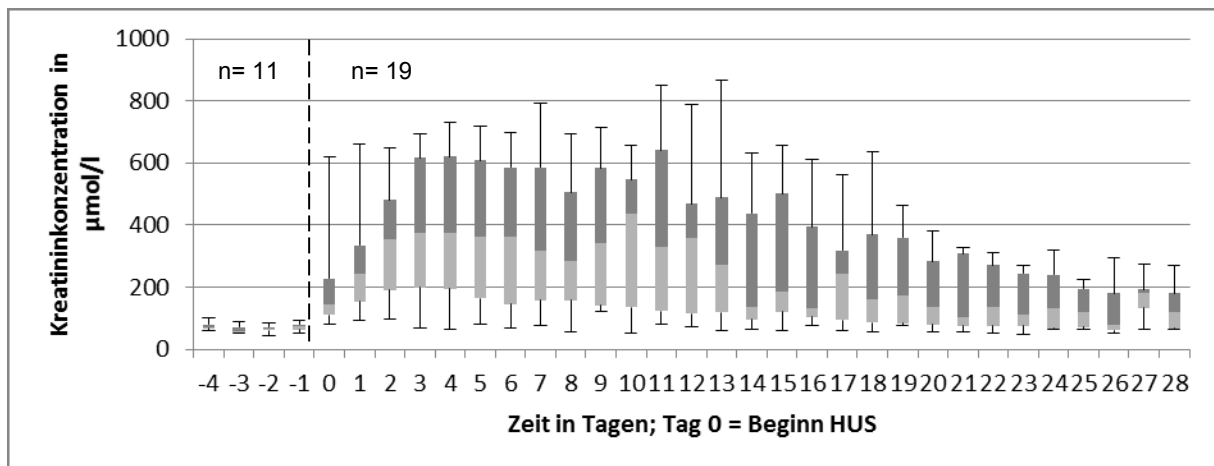


Abbildung 12: Kreatininkonzentration im Verlauf des HUS

3.5.5 Leukozytenzahl

Die Leukozytenzahl war bei 18 (15 HUS, drei nonHUS) von den 24 Patienten erhöht. Bei den übrigen sechs Patienten (vier HUS und zwei nonHUS) lag die Leukozytenzahl im Blut während der gesamten Krankheitsphase im Normbereich. Die mittlere Leukozytenmenge zum Zeitpunkt der HUS-Manifestation lag bei 10,7 Gpt/l (+/- 4,3 SD; Bereich: 4,7 - 19,8; Median= 9,7). Zum Zeitpunkt des ersten Auftretens neurologischer Symptome lag die mittlere Leukozytenzahl bei 12,2 Gpt/l (+/- 7,1 SD; Bereich: 6,2 – 26,6; Median= 8,8). Die Leukozytenzahl der HUS-Patienten mit neurologischer Symptomatik lag zwei Tage vor HUS-Manifestation bis 8 Tage nach HUS-Beginn im Mittel 1 Gpt/l höher, als entsprechende Konzentration bei den HUS-Patienten ohne neurologische Beteiligung.

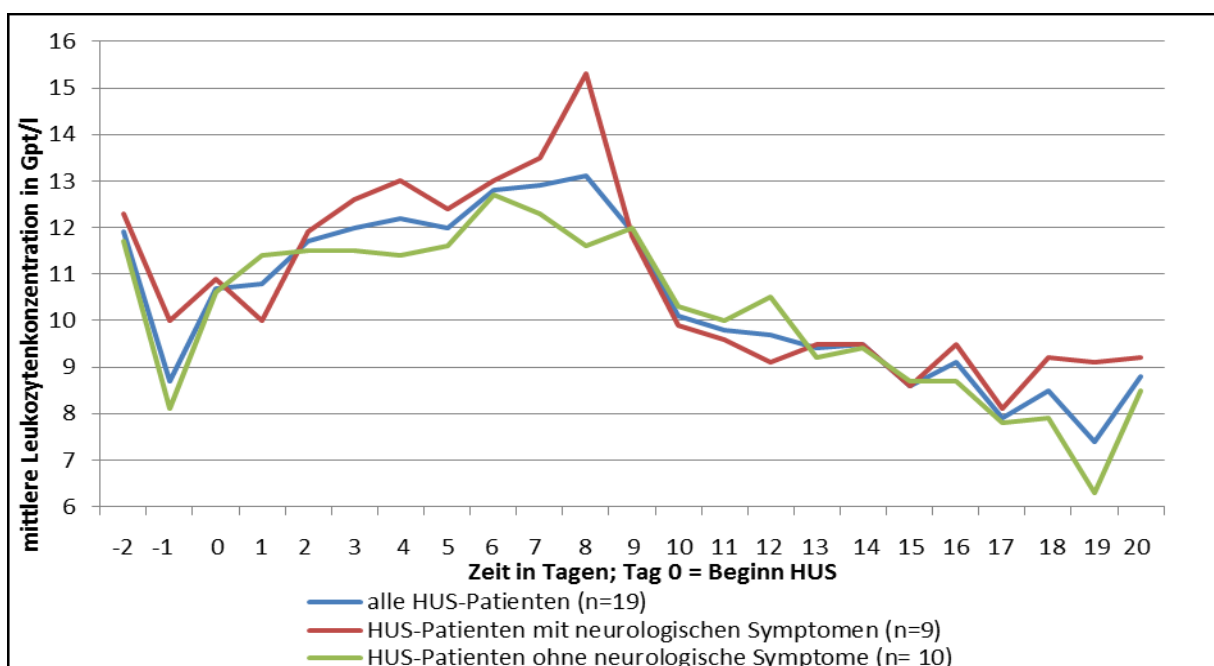


Abbildung 13: mittlere Leukozytenanzahl im Verlauf des HUS

3.5.6 Allgemeine klinische Symptome

Zu den Symptomen der untersuchten Patienten zählten Übelkeit (n=18) und Erbrechen (n=15) sowie Kopfschmerzen (n=10) und abdominelle Schmerzen (n=2). Vierzehn (von 15) Patienten mit Erbrechen wiesen das Vollbild eines HUS auf (sechs Kinder, acht Erwachsene), gegenüber nur einem Patienten ohne HUS. Dieser Unterschied (14 vs. 1) ist im *Fisher's Exact Test* statistisch signifikant ($p=0,047$).

Sechzehn HUS-Patienten (sechs Kinder, zehn Erwachsene) klagten über Übelkeit. Von den non-HUS Patienten verzeichneten nur zwei Patienten dieses Symptom. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0,08$). Sowohl Kopfschmerzen als auch abdominelle Schmerzen zeigten ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens zwischen HUS- und non-HUS-Patienten. Kopfschmerzen traten bei neun HUS- (ein Kind, acht Erwachsene) und einem non-HUS Patienten auf ($p=0,36$). Abdominelle Schmerzen wurden bei je einem pädiatrischen und einem erwachsenen HUS-Patienten dokumentiert.

3.5.7 Neurologische und psychiatrische Auffälligkeiten

Neurologisch auffällig wurden neun erwachsene HUS-Patienten mit einem mittleren Alter von 46 Jahren (± 21 SD; Bereich: 19 – 81; Median= 38). Die zehn HUS-Patienten ohne neurologisch-psychiatrische Symptomatik waren mit einem mittleren Alter von 26 Jahren (± 23 SD; Bereich: 4 – 60; Median= 15) deutlich jünger. Bei unseren Patienten manifestierten sich die neurologisch-psychiatrischen Symptome im Mittel 4 Tage ($\pm 3,3$ SD; Bereich: 0 – 9; Median: 4) nach Auftreten des HUS und dauerten durchschnittlich 11 Tage ($\pm 9,1$ SD; Bereich: 1 – 20; Median= 13) an (siehe Abbildung 8). Am häufigsten traten Desorientierung (n=7) und Sprachstörungen (n=7) auf. Eine tabellarische Übersicht der Symptome mit Patientenzuordnung findet sich in Tabelle 8 (siehe Anhang).

Wegen des Auftretens von schwerwiegenden neuropsychiatrischen Symptomen wurde bei fünf erwachsenen Patienten ein MRT des Gehirns durchgeführt. Dieses ergab diffus verteilte und nicht einheitlich auftretende Läsionen im Bereich des Kleinhirns, des Inselcortex, des Marklagers und des Balkens. Bei zwei von fünf Patienten ergab die MRT-Aufnahme keinen pathologischen Befund (siehe auch Tabelle 9, Anhang).

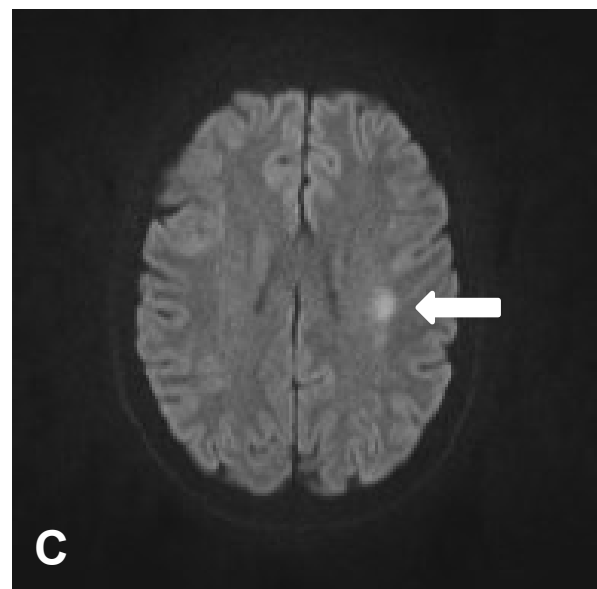
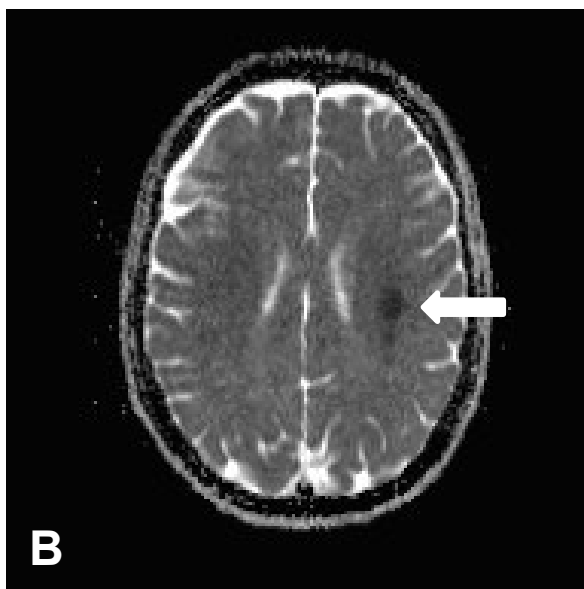
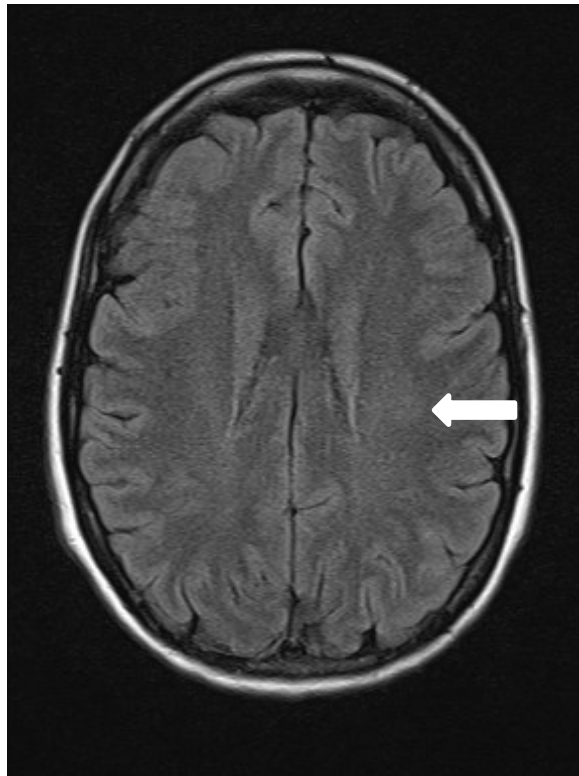


Abbildung 14: (mit freundlicher Genehmigung zur Verwendung der Abbildungen durch Prof. Dr. med. Karlheinz Hauenstein, Direktor des Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Rostock) Die Abbildungen zeigen eine Läsion im linken Marklager einer 30-jährigen Patientin mit Wortfindungsstörungen und dem Auftreten von Doppelbildern; A: T2-gewichtete Aufnahme; B: ADC-map; C: DWI-gewichtete Aufnahme

3.6 Therapie

3.6.1 Plasmapherese

Zehn erwachsene HUS-Patienten wurden mittels Plasmapheresetherapie behandelt. Acht dieser Patienten wurden in der Universitätsmedizin Rostock behandelt. Die mittlere Anzahl der Plasmapheresen pro Patient betrug 7,6 (Bereich: 6 – 11). Während jeder einzelnen Behandlung wurde das Volumen, das dem zirkulierenden Plasmavolumen (durchschnittlich 3,15 Liter; Bereich: 2,2 – 3,8) entsprach durch FFP (fresh frozen plasma) oder Octaplas ausgetauscht. Insgesamt wurde die Plasmapheresebehandlung 61 Mal unter Einsatz von insgesamt 191,6 Liter FFP oder Octaplas durchgeführt. Auf jeden Patienten entfielen somit im Mittel 23,95 Liter (Bereich: 17,6 – 41,8) Surrogatplasmaflüssigkeit.

Die zwei am Südstadtklinikum Rostock therapierten Patienten wurden vier bzw. sechs Mal unter Austausch von durchschnittlich 3,97 Litern (Bereich: 3 – 4,5) Plasmavolumen behandelt. Kummulativ wurden dort 39,7 Liter Surrogat eingesetzt. Bei einer Patientin kam es zum Verdacht einer durch FFP bedingten allergischen Reaktion, die mit 100mg Prednisolon, 2mg Clemastin und 200mg Cimetidin therapiert wurde. Darunter bildeten sich die Beschwerden zurück. In keinem weiteren Fall konnte eine Unverträglichkeit der Therapie festgestellt werden, obwohl eine generelle Allergieprophylaxe nicht Teil des Rostocker Plasmaphereseprotokolls war.

3.6.2 Hämodialyse

Elf der 19 HUS-Patienten wurden einer Nierenersatztherapie unterzogen. Die fünf pädiatrischen (Patient 1 - 5) und sechs erwachsenen Patienten (1x Südstadt, 5x ZIM) wurden im Mittel 8,6 Mal (\pm 3,9 SD; Bereich: 2 – 14; Median= 10) dialysiert. Der mediane Flüssigkeitsentzug pro Patient, die Anzahl der durchgeführten Hämodialysen sowie die Indikation zur extrakorporalen Nierenersatztherapie sind in Tabelle 10 wiedergegeben.

Der früheste Beginn dieser Behandlung war am Tag der klinischen Einweisung (d0). Der späteste Dialysebeginn erfolgte am Tag fünf (Mittelwert $2 \pm 1,4$ SD; Median = 2) nach Ausbildung eines akuten Nierenversagens.

Tabelle 10: Anwendung der Hämodialyse

Patient	Indikation	Anzahl	Entzug [Median (Bereich)] in ml
1	K	5	291 (0-400)
2	U, V	11	785 (300-1604)
3	U, V	9	525 (274-1030)
4	U, V	14	967,5 (264-1369)
5	U, V	11	300 (0-1286)
6	V	3	keine Angabe
7	U	2	0 (0)
8	V	11	2200 (1000-2500)
9	U, V	6	1500 (0-3200)
10	U, V	11	1770 (0-2360)
11	V	10	1500 (1000-3200)

K = Hyperkaliämie

U = Urämie

V = Hypervolämie

3.6.3 Eculizumab

Vier erwachsene HUS-Patienten mit schweren neurologischen Komplikationen erhielten den monoklonalen anti-C5-Antikörper Eculizumab. Drei Erkrankte erhielten je eine einmalige Dosis, während eine Patientin drei Dosen erhielt.

3.6.4 Antibiotika

Antibiotikatherapie während der enterischen Phase der E. coli O104:H4-Infektion

Von den 24 mit *Escherichia coli* O104:H4 infizierten Patienten wurden sieben nach Einsetzen der Diarrhoe antibiotisch behandelt.

Von diesen Behandelten erhielt einer Cefotaxim plus Metronidazol, ein weiterer Amoxicillin plus Metronidazol und ein Dritter Metronidazol allein. Bei einem Patienten wurde die Therapie auf Ciprofloxacin umgestellt. Insgesamt fünf Patienten wurden mit Ciprofloxacin, entweder als Monotherapie (2x) oder in Kombination mit Metronidazol (3x) behandelt.

Von den sieben mit Antibiotika therapierten Patienten manifestierte sich in vier (57%) Fällen ein HUS. Von den 17 ohne Antibiotika Behandelten entwickelten 15 (88%) ein HUS. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,12$).

In der mikrobiologischen Untersuchung erwiesen sich sämtliche getesteten *E. coli* O104:H4 unserer Patienten als resistent gegenüber Penicillinen, Cephalosporine, Tetracycline, Co-trimoxazol sowie gegen Metronidazol. Hingegen zeigten sich die untersuchten Isolate sensibel auf Ciprofloxacin, Carbapeneme und Aminoglycoside. Daher analysierten wir die Patientendaten für Ciprofloxacin detaillierter. Es zeigte sich, dass zwei der fünf (40%) mit Ciprofloxacin therapierten Patienten im weiteren

Verlauf ein HUS entwickelten. Hingegen bildeten 17 der 19 Patienten (89%) ohne Ciprofloxacintherapie ein HUS aus. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,047$). Die Abbildung 15 gibt den individuellen klinischen Verlauf der fünf Patienten mit Ciprofloxacinbehandlung und der übrigen 19 Patienten wieder.

Antibiotikatherapie während des HUS

Nach dem Beginn des HUS erhielten 11 der 19 Patienten (58%) ein oder mehrere Antibiotika, entweder wegen sekundärer Infektionen (Pneumonie, Haut- und Weichteilinfektionen, Harnwegsinfektionen oder als Prophylaxe nach Eculizumab-Therapie) oder wegen schwerer Diarrhoe. Zu den eingesetzten Antibiotika zählten: Meropenem (8x), andere Betalaktam-Antibiotika (6x), Ciprofloxacin (4x), Metronidazol (2x), Azithromycin (2x), Linezolid (1x), Vancomycin (1x) und Levofloxacin (1x).

3.6.5 Intensivmedizinische Therapie

Zwölf Patienten (vier männlich, acht weiblich) mussten im Verlauf der stationären Behandlung intensivmedizinisch versorgt werden. Hierunter befanden sich sieben erwachsene Patienten und fünf Kinder.

Im Mittel erfolgte die intensive Überwachung 15,6 Tage ($\pm 7,7$ SD; Bereich: 3 – 28; Median= 16,5). Drei Patienten mussten aufgrund neurologischer Komplikationen intubiert und sediert werden. Sobald sich die neuropsychiatrischen Symptome zurückbildeten und sich kritische Laborparameter besserten, wurden die Patienten wieder auf einer internistischen Normalstation ohne permanente Überwachung behandelt.

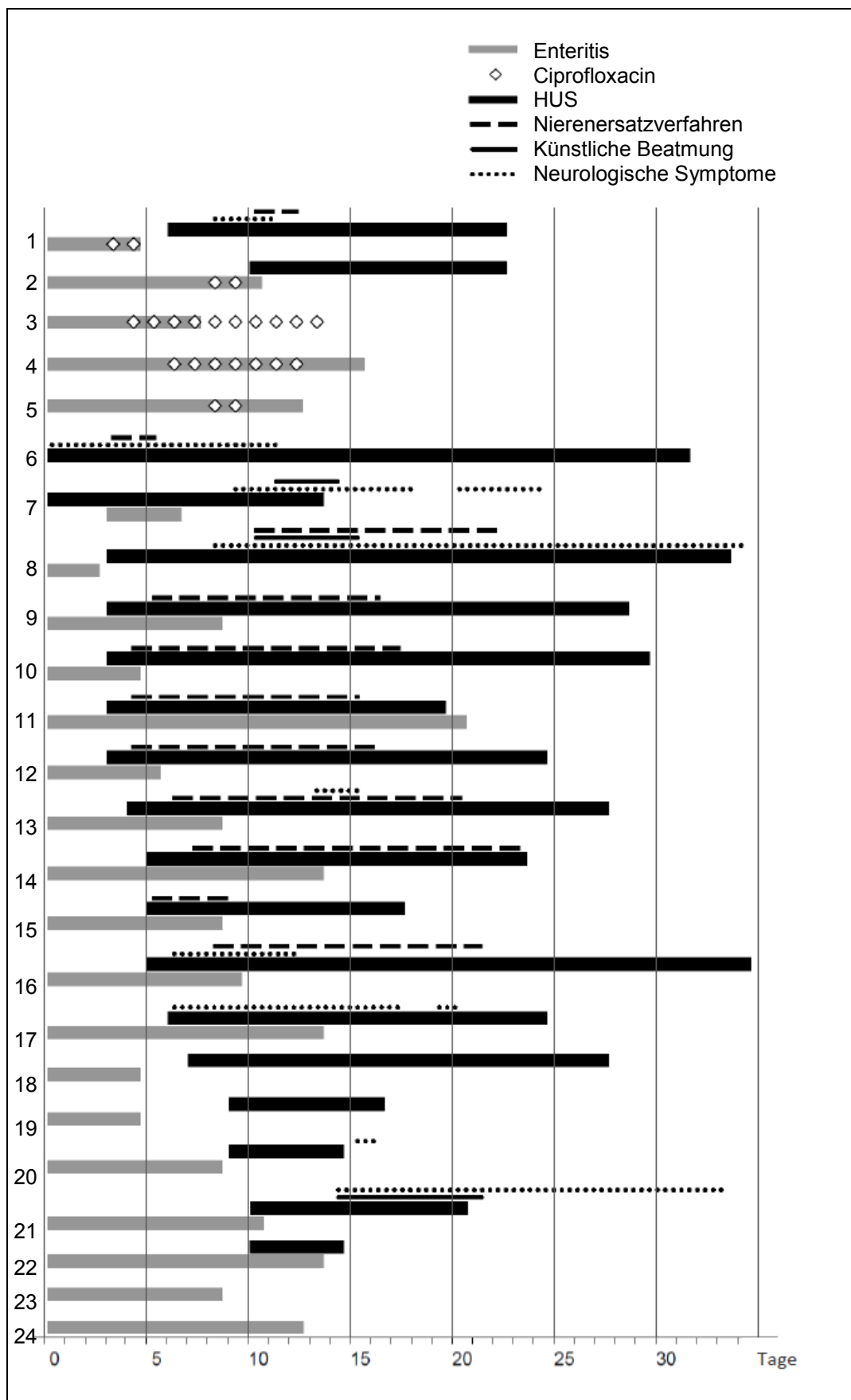


Abbildung 15: Vergleich von 5 Patienten mit und 19 Patienten ohne Ciprofloxacintherapie bei *E. coli* O104:H4-Infektion vor Auftreten eines HUS; Tag 0 ist der erste Tag mit Symptomen von Diarrhö (oder HUS, falls keine Diarrhö bei Beginn des HUS bestand

3.7 Verlaufsbeobachtung

3.7.1 Befunde zum Entlassungszeitpunkt

Zum Zeitpunkt der Entlassung war der Stuhlbefund bei 18 der 24 (75%) behandelten Patienten im Hinblick auf *Escherichia coli* O104:H4 negativ und bei 16 von 24 (66,7%) Patienten für Shiga-like Toxin 2 ebenfalls negativ.

Nur zwei EHEC-Patienten zeigten keine auffälligen laborchemischen Parameter (Thrombozytenzahl, Nierenretentionsparameter, Hämoglobingehalt, LDH-Konzentration), 95,8 Prozent (n=23) hatten eine normale Thrombozytenzahl und 62,5 Prozent (n=15) hatten normale Serumkreatininkonzentrationen. Alle Patienten zeigten eine gute Diurese. Zwanzig Patienten wiesen zum Entlassungsdatum eine Anämie auf und elf hatten erhöhte Serumspiegel der Lactat-Dehydrogenase. Zwei Kinder mussten aufgrund eines neu aufgetretenen arteriellen Hypertonus antihypertensiv behandelt werden.

Tabelle 11: laborchemische und Stuhlbefunde zum Zeitpunkt der stationären Entlassung				
	Patienten gesamt (24)	HUS erwachsen (13)	Kinder (6)	non-HUS (5)
negativer kultureller Stuhlbefund für <i>E. coli</i>	18 (75%)	12	3	3
positiver kultureller Stuhlbefund für <i>E. coli</i>	6 (25%)	1	3	2
negativer Stx ₂ -Nachweis im Stuhl	16 (66%)	10	3	3
positiver Stx ₂ -Nachweis im Stuhl	6 (25%)	1	3	2
regelhafte Thrombozytenzahl	23 (95,8%)	12	6	5
regelhafter Hb	4 (16,7%)	1	0	3
regelhaftes Kreatinin	15 (62,5%)	5	5	5

3.7.2 Befunde drei Monate nach Entlassung

Bei der ersten Verlaufsuntersuchung, die zwei bis drei Monate nach der stationären Entlassung stattfand, konnten von 18 Patienten (16 HUS, zwei non-HUS) Daten erhoben werden.

Siebzehn dieser 18 Patienten (94 Prozent) hatten negative Stuhlbefunde für *E. coli* O104:H4 oder Shiga-like Toxin 2. Zwei Kinder wurden ohne Negativbefund für EHEC entlassen; der negative kulturelle Nachweis von *E. coli* O104:H4 erfolgte innerhalb der drei Monate bis zur Verlaufskontrolle. Bei einem dritten Kind wurde im Stuhl bei einer ambulanten Kontrolle während der ersten drei Monate nach Entlassung kein Shiga-like Toxin 2 mehr nachgewiesen.

Zwölf Patienten zeigten nach drei Monaten normalisierte Laborparameter. Sechs HUS-Patienten (ein Kind, fünf Erwachsene) hatten weiterhin laborchemische Auffälligkeiten. Alle Patienten wiesen eine normale Thrombozytenzahl auf und 15 (83%) Patienten hatten einen normalen Hämoglobingehalt. Vier von 17 HUS-Patienten hatten noch pathologisch erhöhte Kreatininkonzentrationen im Serum. Bei einem Erwachsenen und drei Kindern war die Eiweißausscheidung im Urin vermehrt. Auffällig ist, dass sich zur Verlaufsuntersuchung sechs Erwachsene und zwei Kinder nach dem überlebten HUS selbst weniger leistungsfähig einschätzten, als vor der Infektion.

Bei einer 60-jährigen Patientin kam es postinfektiös nach durchlebtem HUS zur Ausprägung einer Panuveitis mit Cataracta complicata. In einem non-HUS-Fall kam es zu einer Lungenarterienembolie. Bei einer 81-jährigen Patientin blieben trotz Rehabilitationstraining starke motorische Einschränkungen zurück.

Psychosoziale Einschränkungen konnten bei zwei erkrankten Geschwisterkindern vermutet werden. Diese äußerten Angst gegenüber der HUS-Erkrankung und der Dialyse. Eines der beiden Geschwister litt unter einer Enuresis nocturna.

Tabelle 12: Befunde drei Monate nach der stationären Entlassung

	Patienten gesamt (18)	HUS erwachsene (13)	pädiatrisch (6)	non-HUS
negativer Stuhlkulturbefund	16	10	4	2
positiver Stuhlkulturbefund	0	0	0	0
keine Daten zur Stuhlkultur	2	0	2	0
negativer Stx2-Nachweis im Stuhl	16	10	4	2
positiver Stx2-Nachweis im Stuhl	0	0	0	0
keine Daten zum Stx2-Nachweis	2	0	2	0
normale Thrombozytenzahl	18	10	6	2
normale Hämoglobinkonzentration	15	7	6	2
normales Kreatinin	14	7	5	2
post-stationär erlittene Infekte	14	9	4	1
Davon Infekte der Atemwege	8	4	3	1
Leistungsminderung (subjektiv)	7	5	1	1
motorische Einschränkungen	1	1	-	-
Lungenarterienembolie	1	-	-	1

3.7.3 Befunde ein Jahr nach Entlassung

Ein Jahr nach überstandener EHEC-Infektion untersuchten wir 15 Patienten erneut klinisch bzw. die Patienten sandten uns einen ausgefüllten Fragebogen zurück. Auf

diese Weise konnten wir Daten von 15 Patienten, allesamt mit Zustand nach HUS, auswerten.

Selbst ein Jahr nach durchlebtem HUS waren drei erwachsene Patienten nicht vollkommen leistungsfähig, eine Patientin war durch ihre motorischen Defizite noch stark eingeschränkt. Bei einer Patientin wurde im Verlauf eine tiefe Beinvenenthrombose diagnostiziert. Zwei weitere Patienten berichteten über Erkrankungen des Auges. Auf dem Boden der bereits beschriebenen Panuveitis kam es bei der 60-jährigen Patientin zu einem Virusinfekt des erkrankten linken Auges, sodass eine Enucleatio bulbi notwendig wurde. Bei einem pädiatrischen Patienten entwickelte sich eine keratokonjunktivale Benetzungstörung. Ein Kind wurde zum Zeitpunkt der Drucklegung wegen einer chronischen Niereninsuffizienz im Stadium 3 und zwei weitere wegen einer Niereninsuffizienz im Stadium 1 behandelt. Zwei Kinder wurden wegen eines arteriellen Hypertonus behandelt. Der bestehende arterielle Hypertonus einer erwachsenen Patientin verschlechterte sich nach dem HUS, sodass zur adäquaten Blutdruckeinstellung zusätzliche Medikamente erforderlich wurden.

Infektionskrankheiten traten in 13 Episoden, darunter Pneumonie, Sinusitis, Harnwegsinfekt, Sepsis, bei sieben der 14 Befragten auf. Schließlich berichten zwei Patienten über wechselnde Stuhlqualitäten und -Frequenzen im Sinne eines Reizdarmsyndromes.

Tabelle 13: Befunde ein Jahr nach der stationären Entlassung

	Patienten gesamt (15)	HUS erwachsen (8)	pädiatrisch (6)
Infektionserkrankungen	13	3	10 (4 Patienten)
Leistungsminderung	3	3	-
tiefe Beinvenenthrombose	1	1	-
Verdauungsstörung im Sinne eines Reizdarmsyndromes	2	2	-
arterieller Hypertonus	3	-	-
neu aufgetretener Hypertonus		-	2
Verschlechterung eines bestehenden Hypertonus		1	
okuläre Pathologien	2	1	1
Nierenfunktionsstörung	7	3	4

3.7.4. Befunde bis zu drei Jahre nach Entlassung

Von den drei Patienten mit einem anurischen akuten Nierenversagen zeigte eine Patientin drei Jahre nach der akuten Erkrankung eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate bei normalem Serumkreatininwert. Die beiden anderen Patienten zeigten keine laborchemischen Auffälligkeiten der Nierenretentionswerte.

Weiterhin zeigte die Patientin mit dem oligurischen akuten Nierenversagen auch drei Jahre nach dem HUS pathologisch erhöhte Kreatininwerte im Serum.

Die Durchführung extrakorporaler Nierenersatzverfahren im akuten Krankheitsstadium war bei unseren Patienten mit einem gehäuften Auftreten von Langzeitfolgen (Proteinurie, Kreatininerhöhung, arterieller Hypertonus, abnorme glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bzw. Kreatininclearance) assoziiert ($p=0,03$). Da sich die Folgen des HUS häufig in Form einer Proteinurie manifestierten, untersuchten wir den Zusammenhang zwischen Hämodialysen und dem Auftreten einer Proteinurie. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dialysierten und nicht dialysierten Patienten ($p=0,06$). Die Gabe von Antibiotika und Eculizumab, die Durchführung einer Plasmapherese sowie das Auftreten von Anurie waren bei unseren Patienten ebenfalls nicht mit Langzeitfolgen assoziiert.

Tabelle 14: Übersicht auffälliger Untersuchungsergebnisse im Verlauf bei HUS-Patienten

	3 Monate n=16 (%)	1 Jahr n=15 (%)	3 Jahre n=14 (%)
erhöhtes Kreatinin	4 (25)	3 (20)	5 (36)
Mikroproteinurie, Makroproteinurie und/ oder Albuminurie	4 (25)	5 (33)	6 (43)
pathologische glomeruläre Filtrationsrate und/oder Kreatinin-Clearance	2 (12)	2 (13)	6 (43)
arterieller Hypertonus, neu aufgetreten oder verschlechtert	2 (12)	3 (20)	5 (36)
psychosoziale und/ oder nicht genannte physische Defizite	6 (38)	3 (20)	1 (7)
keine laborchemischen Auffälligkeiten	8 (50)	6 (40)	3 (21)

4. Diskussion

4.1 Epidemiologie von Infektionen mit enterohämorrhagischen *Escherichia coli*

Escherichia coli-assoziierte Enteritiden waren in früher publizierten EHEC-HUS-Fallserien durch den häufigsten Vertreter enterohämorrhagischer *E. coli*-Stämme, dem Serotyp O157:H7, bedingt [20]. Dagegen wurde die Epidemie im Jahr 2011 in Norddeutschland durch *E. coli* O104:H4 ausgelöst [53].

Solche Infektionen sind in der Regel durch abdominelle Schmerzen und eine zunächst nicht blutige Diarrhoe charakterisiert, die nach ein bis drei Tagen in eine blutige Enteritis übergehen kann [11]. *E. coli* O157:H7 assoziierte Gastroenteritiden sind in 39 bis 90 Prozent der Fälle blutig [11, 20].

Der Ausbruch von Gastroenteritiden durch *Escherichia coli* O104:H4 im Jahr 2011 zeigt ähnliche Charakteristika. So wurde besonders häufig über abdominelle Beschwerden (Kinder: 93%; Erwachsene: 88%) berichtet. Blutige Diarrhoe wurde bei Erwachsenen (91%) signifikant häufiger als bei Kindern (64%) beobachtet ($p < 0,001$) [53].

Abdominelle Beschwerden äußerten sich bei den Rostocker Patienten vornehmlich durch Übelkeit ($n = 18$; 75%) und Erbrechen ($n = 15$; 63%). Hierbei trat Erbrechen signifikant häufiger ($p = 0,047$) bei HUS Patienten (14 von 19), verglichen mit non-HUS-Patienten (1 von 5) auf. Übereinstimmend mit den gesamtdeutschen Daten hatte die überwiegende Zahl unserer Patienten bei Krankheitsbeginn eine Diarrhoe ($n = 23$; 96%), die nach durchschnittlich 1,6 Tagen ($\pm 2,5$ SD, Bereich: 0 – 9; Median = 0,5) in eine blutige Enteritis ($n = 22$; 92%) überging.

Bei sieben Patienten konnte der Infektionszeitpunkt mit *E. coli* O104:H4 genau festgestellt werden. Bei diesen Patienten vergingen zwischen Infektion und Diarrhoe im Mittel 5,1 Tage ($\pm 2,6$ SD; Bereich: 1 – 8; Median = 5) in Rostock. Diese Inkubationszeit ist länger, als früher die berichtete Inkubationszeit von nur drei Tagen [11].

Da EHEC-assoziierte Infektionen bevorzugt bei Kleinkindern (< 5 Jahren) in den Sommermonaten auftreten [48], überraschte bei diesem Ausbruch das Überwiegen erkrankter Erwachsener. So wurden insgesamt 3816 Patienten zwischen dem 1. Mai und 4. Juli 2011 in Deutschland symptomatisch mit *Escherichia coli* O104:H4 infiziert.

Von diesen Patienten entwickelten 845 Patienten (22%) ein HUS. Ungewöhnlich viele erwachsene Patienten (88%, Altersmedian= 42 Jahre) bildeten diese Komplikation aus, und Frauen waren überpräsentiert (68%) [53]. Von den 24 stationär in Rostock therapierten Patienten entwickelten 19 (79%) ein HUS, auch hier erkrankten mehr Frauen (14 von 19; 74%) als Männer.

4.2 Transmission von enterohämorrhagischen *Escherichia coli*

Bei *E. coli*-assoziierten Enteritiden handelt es um Zoonosen [31], die hauptsächlich durch Wiederkäuer übertragen werden und vornehmlich humanpathogen sind [11, 20]. In Tabelle 15 sind häufige Infektionsquellen aufgeführt.

Tabelle 15: <i>E. coli</i> O157 - Infektionsquellen	
Pennington [20]	Tarr et al. [11]
Feste Lebensmittel allgemein 42,2%	Rinderhack
	Hirschtrockenfleisch
	Salami
	Kopfsalat
	Rettichsprossen
	unpasteurisierter Apfelwein
	Lachseier
Milch 12,2%	unpasteurisierte Milch
Tierkontakte 7,8%	Rinderkontakt
Wasser 6,7%	Bade-/Schwimmwasser
Umwelt 2,2%	Kindertagesstätten
	Person-zu-Person Übertragung
unbekannt 28,9%	

Die Tabelle 16 zeigt eine Auswahl vergangener Ausbrüche mit enterohämorrhagischen *Escherichia coli*. Hierbei war der Stamm O157:H7 der häufigste Krankheitsauslöser. Der bisher größte Ausbruch EHEC-assoziiierter Diarrhoen ereignete sich 1996 in Japan mit 12860 Infizierten und 121 Fällen eines HUS. Als Auslöser konnten Gemüsesprossen identifiziert werden [54]. Neben den Gemüsesprossen stellte Rinderhack eine häufige Infektionsquelle dar [55–58]. 2011 kam es in den USA zu 15 EHEC- und 4 HUS Fällen durch das Verzehren von Erdbeeren. Diese wurden nachweislich durch Damwildkot mit *Escherichia coli* O157:H7 kontaminiert [59]. Ferner ist es im Jahr 2009 in den USA durch backfertigen Keksteig aus dem Kühlregal zu 77 EHEC- und zu 10 HUS-Fällen gekommen [60]. Im

Jahr 2009 wurde in Georgien ein EHEC-Ausbruch mit unterschiedlichen EHEC-Subtypen beobachtet. Interessanterweise wurden zwei Patienten im Rahmen dieses Ausbruches mit dem Stamm O104:H4 infiziert [61]. Der georgische und der deutsche *Escherichia coli* O104:H4-Stamm unterschieden sich lediglich in der antimikrobiellen Empfindlichkeit gegenüber Ceftriaxon [10, 61]. Ein Epidemie auslösender Vektor konnte in Georgien nicht identifiziert werden [61]. Somit kann nicht nachvollzogen werden, ob die zwei Fälle der *E. coli* O104:H4-Infektion den gleichen Ursprung haben, wie die deutsche Epidemie im Jahr 2011.

Tabelle 16: EHEC-assoziierte Ausbrüche (Auswahl)

Quelle	Land, Jahr	Subtyp <i>E. coli</i>	EHEC	davon HUS	Auslöser
Chokoshvili, 2014 [61]	Georgien, 2009	O111, O26, O104:H4 ; <i>Shigella species</i>	87*	25	nicht bekannt
Watahiki, 2014 [58]	Japan, 2011	O111; O157	181	34	rohes Rindfleisch
Soborg, 2013 [57]	Dänemark, 2012	O157:H7	13	8	Rinderhack
Laidler, 2013 [59]	USA, 2011	O157:H7	15	4	Erdbeeren (durch Damwild kontaminiert)
Slayton, 2013 [62]	USA, 2011	O157:H7	58	drei	Salat
Xiong, 2012 [63]	China, 1999	O157:H7	?	195	nicht bekannt
Neil, 2012 [60]	USA, 1999	O157:H7	77	10	Keksteig
Frank, 2011 [53]	Deutschland, 2011	O104:H4	3842	855	Bockshornkleesprossen [64]
Breuer, 2011 [65]	USA, 1997	O157:H7	82	4	Alfalfa-Sprossen
Kulasekara, 2009 [66]	USA, 2006	O157:H7	205	31	Spinat
Goode, 2009 [67]	USA, 2004	O157:H7	108	15	Streichelzoo
Bruce, 2003, [68]	USA, 1999	O157:H7	37	3	Seewasser
McCarthy, 2001 [69]	USA, 1999	O121:H19	11	3	transiente Kontamination eines Strandes
Williams, 2000 [70]	Kanada, 1998	O157:H7	39	2	Salami
Fukushima, 1999 [54]	Japan, 1996	O157:H7	12680	121	Rettichsprossen [71]
Cody, 1999 [72]	Schottland, 1999	O157:H7	70	14	Unpasteurisierter Apfelsaft
Hilborn, 1999 [73]	USA, 1996	O157:H7	43	3	Salat
Cieslak, 1997 [56]	Las Vegas, 1992/93	O157:H7	58	3	Hamburger
Bell, 1994 [55]	USA, 1992/93	O157:H7	501	45	Hamburger
Carter, 1987 [74]	Kanada, 1985	O157:H7	73	12	Kontaminiertes Sandwich und sekundär

* davon 10x *Shigella species*

Die Abbildung 16 gibt einen schematischen Überblick über die Infektionswege von *E. coli* O157, wieder.

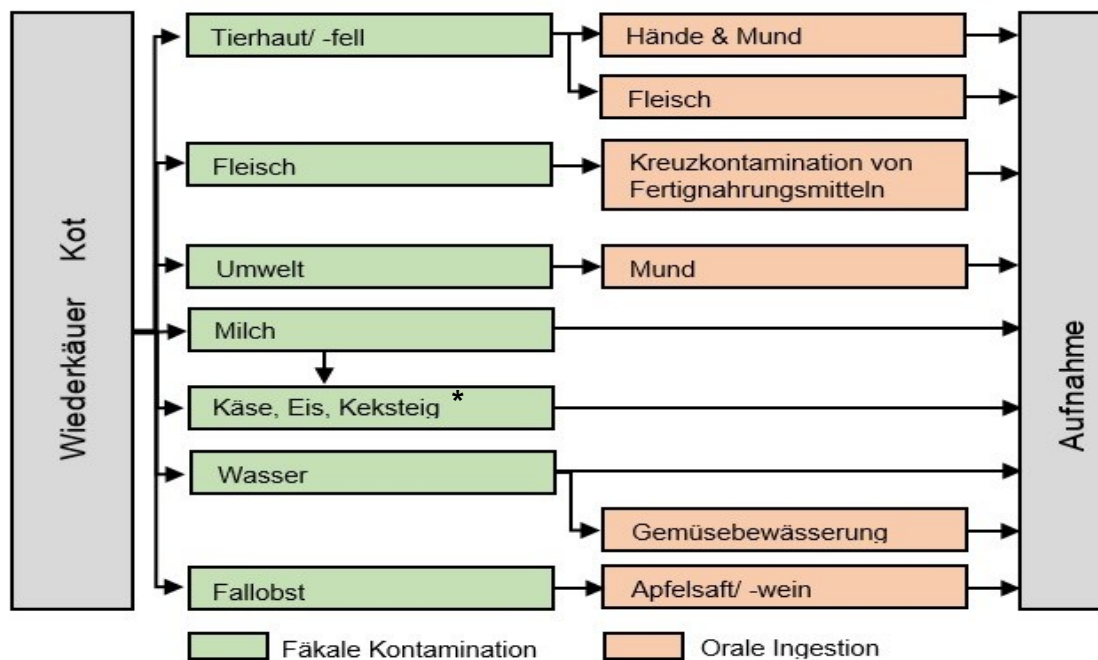


Abbildung 16: Transmission von *E. coli* O157:H7, modifiziert nach Pennington, 2010 [20]; *[60]

Grundlegende präventive Maßnahmen zur Vorbeugung einer EHEC-Infektion sind demnach hygienische Maßnahmen wie beispielsweise das Waschen von Händen vor der Nahrungsaufnahme [75]. Zusätzlich sollten bekannte Problemlbensmittel gemieden werden, wie beispielsweise die Bockshornkleesprossen während *Escherichia coli* O104:H4-Epidemie im Frühjahr 2011 [64]. Zur Identifizierung dieses Vektors musste 2011 jedoch zunächst die Arbeitsgruppe *BVL-Task Force* gegründet werden.

4.3 Vektoridentifizierung von *E. coli* O104:H4

Zu Beginn der Epidemie war der EHEC-Vektor unbekannt. In einem dreiphasigen Arbeitsprozess identifizierte die Arbeitsgruppe „*BVL-Task Force*“ Sprossen aus *Bockshornkleesamen* aus Ägypten [64] als Reservoir. Hierzu wurden Lieferketten von Ausbruchsklustern über Zwischenhändler zu dem Sprossenproduzenten in Niedersachsen stufenweise zurückverfolgt. Auf diese Weise wurde der Vektor identifiziert und eine weitere Verbreitung der Sprossen gestoppt, wie in Abbildung 17 dargestellt. Grün dargestellt ist der Sprossenproduzent. Von dem Ausgangsort wurden die Sprossen über Groß- und Zwischenhändler (schwarze Punkte) an die Ausbruchsklustern (rote Punkte) geliefert. Das ausfindig machen des Sprossenproduzenten erfolgte in entgegengesetzter Richtung.

4.4 Sekundäre Übertragung von EHEC

Wenn es zu einer symptomatischen EHEC-Infektion mit blutiger Diarrhoe gekommen ist, sollten die betroffenen Patienten isoliert werden um eventuelle sekundäre Übertragungen zu verhindern. Im Jahre 2008 konnte gezeigt werden, dass im Haushalt mit einem primären HUS-Fall das Risiko für sekundäre HUS-Fälle bei vier Prozent liegt [77]. Ein erhöhtes Risiko sekundärer Infektionen konnte ferner in einer Fall-Kontroll-Studie bei 34 HUS-Kindern und 102 Kontrollpatienten dargelegt werden. Das Risiko eines HUS war bei Kontakt zu einem Haushaltmitglied mit Diarrhoe signifikant erhöht (OR=5,9 [95% CI= 2,3-15]; $p < 0,0001$) [78]. Demnach kann eine effektive HUS-Prävention durch Kontaktisolation erreicht werden.

Bezogen auf Rostocker Daten zeigte sich eine Mensch-zu-Mensch Übertragung als wahrscheinlich untergeordnetes Problem. So erkrankten von vier Geschwistern die drei, die definitiv Sprossen aßen. Kinder haben einen sehr engen Kontakt zueinander, wodurch eine sekundäre Übertragung des Erregers denkbar wäre. Das vierte Kind sowie die Mutter, die keine Sprossen aßen, erkrankten nicht an einer *E. coli* O104:H4-assoziierten Diarrhoe oder am HUS. Dies spricht eher gegen eine sekundäre Übertragung des Erregers.

Dem entspricht ebenfalls der von uns beobachtete Fall der Mutter eines 23-jährigen HUS-Patienten. Sie pflegte ihren Sohn intensiv, mit engem körperlichem Kontakt ohne adäquate Desinfektion. Sie erkrankte jedoch nicht.

Mit Hilfe des Gesundheitsamtes konnte eine 1929 geborene Patienten, die wegen auffälliger neurologischer Befunde, jedoch ohne Verdacht auf eine *E. coli*-Infektion, in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Rostock behandelt wurde, als HUS-Patientin identifiziert werden. Diese Patientin und eine andere Frau aßen im Rahmen eines Ausfluges der Tagespflege in einem Restaurant auf Usedom. Daraufhin entwickelte die zweite Frau hämorrhagische Diarrhöen und wurde stationär behandelt (nicht in Rostock). Die Infektion ist in diesem Fall am ehesten durch das Verzehren kontaminierter Nahrung im gleichen Restaurant zu erklären. Diese beiden Patientinnen hatten keinen engen körperlichen Kontakt.

Im Falle einer Mutter und ihrem vierjährigem Sohn, die beide ein HUS ausbildeten, erfolgte die Infektion nach Verzehren von Bockshornkleesprossen. Hier wäre eine sekundäre Übertragung möglich. Allerdings ist angesichts der niedrigen

Infektionsdosis, eine Infektion durch Nahrungsaufnahme das Wahrscheinlichste [13].

Bei der 35-jährigen HUS-Patientin ohne Diarrhoe, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht wurde, ist die Infektion durch die Aufnahme kontaminierter Nahrung nicht definitiv geklärt. *E. coli* O104:H4 war ferner bei ihrem Mann und ihrem Sohn, die in einem gemeinsamen Haushalt leben, im Stuhl nachweisbar. Diese beiden Angehörigen waren asymptomatisch. Die drei infizierten Patienten konnten jeweils einen Konsum von Bockshornkleesprossen nicht bestätigen.

Betrachtet man nun alle EHEC-Fälle in Deutschland, von 2001 bis 2010 und dem Jahr 2012, die seit Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes (IFSG) im Jahr 2001 gemeldet wurden und vergleicht diese mit allen Fällen des Jahres 2011 (Epidemie-Fälle sowie reguläre lebensmittelbedingte *E. coli*-Infektionen), so stellt man Unterschiede in der Altersverteilung fest. In der Abbildung 18 sind die durchschnittlichen absoluten Erkrankungszahlen an EHEC/STEC aus den Jahren 2001 – 2010 und 2012 vermerkt (blau). Dem gegenüber sind die Fälle aus dem Jahr 2011 (rot) dargestellt. Die absoluten Zahlen infizierter Kinder unter fünf Jahren sind nahezu identisch, während eine erhebliche Spannweite in den anderen Altersklassen auffällt.

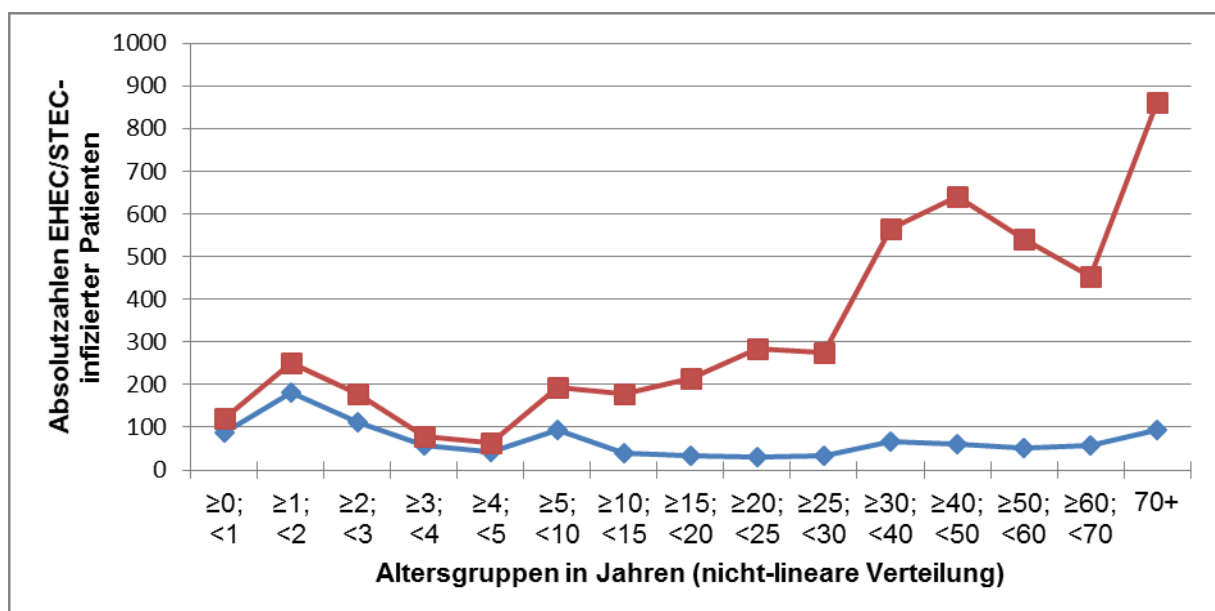


Abbildung 18: Vergleich der EHEC Fälle 2011 (rot) mit denen der Jahre 2001-2010 sowie 2012 (Mittelwerte, blau) Quelle: SurvStat@RKI 2.0, Zugriff: 10.09.2013

Erwähnenswert ist die regional unterschiedliche Inzidenz EHEC-assoziiierter Erkrankungen [20]. Im internationalen Vergleich verzeichnen die höchsten Inzidenzen pro 100.000 Einwohner Schottland (4,7) und Kanada (4,0), gefolgt von Irland (2,87), England (2,1), den USA (1,3 in 2006), Deutschland (0,43) und schließlich Frankreich (0,08). Detaillierte Analysen der Inzidenzzahlen eines Landes zeigen, dass es innerhalb eines Staates, wie zum Beispiel Irland, starke regionale Inzidenzvariationen gibt. Ländliche Regionen sind häufiger als städtische von EHEC-Infektionen betroffen [20].

Von der Epidemie des Jahres 2011 war hauptsächlich Norddeutschland betroffen. Die höchsten Inzidenzen pro 100.000 Einwohner wurden in Hamburg (10), Schleswig-Holstein (6,9) Bremen (2,7) und Mecklenburg-Vorpommern (2,3) beobachtet [53].

4.5 Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Die häufigste und gefürchtetste Komplikation *Escherichia coli*-assoziierter Enteritiden ist das Hämolytisch-urämische Syndrom [11, 20, 28]. Die Häufigkeit eines HUS nach *E. coli* O157-assoziiierter Enteritis liegt zwischen drei und 15 Prozent [18, 27, 79]. Das HUS ist definiert als Trias aus hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und eingeschränkter Nierenfunktion [3]. Bei früher publizierten EHEC-HUS-Fallserien vergingen fünf bis dreizehn (Median= 7) Tage, bis es nach einsetzender Diarrhoe zur Ausbildung des HUS kam [11]. Die Epidemie durch *E. coli* O104:H4 zeigte mit 22% der Infizierten eine höhere HUS-Rate [53], als frühere Fälle. Die Daten aus Rostock zeigen eine noch ausgeprägtere Manifestation des Hämolytisch-urämischen Syndroms, verglichen mit den gesamtdeutschen Daten. Demnach wurden in Rostock mit 80 Prozent (19 von 24 Patienten) relativ gesehen vier Mal so viele Patienten mit der Komplikation HUS behandelt, verglichen mit gesamtdeutschen Daten (22%; n=845) [53]. Dies ist darauf zurückzuführen, dass im Zentrum für Innere Medizin der Universitätsmedizin Rostock Patienten nur bei hochgradigem Verdacht auf ein HUS stationär geführt wurden. Andernfalls wurde die Beobachtung der klinischen Symptomatik sowie das Monitoring der laborchemischen Parameter auf die hausärztliche Versorgung übertragen. In Rostock wurden, verglichen mit gesamtdeutschen Daten [53], mehr Kinder aufgrund eines HUS therapiert (sechs von 19 HUS-Patienten; 32%), als im übrigen Deutschland. Dies erklärt sich bei der geringen Fallzahl durch das gemeinsame Erkranken von drei Geschwistern.

In der Hansestadt dauerte es im Mittel 5,4 Tage (+/- 3,3 SD) von Beginn der Diarrhoe bis zum Auftreten eines HUS. Verglichen mit den Beobachtungen aus früheren Ausbrüchen ist dies ein bedeutend früheres Auftreten [11].

Alle Patienten der Epidemie im Jahr 2011 in Rostock haben überlebt. Die Letalität des EHEC-assoziierten HUS lag im Rahmen der Epidemie in Norddeutschland von 2011 mit 4,2 Prozent (36 von 845 HUS-Patienten) [53] etwa so hoch wie bei früheren Ausbrüchen (Tabelle 17).

Tabelle 17: Letalität des HUS

Quelle	nHUS	nTote	%
Spizzirri, 1997 [80]	312	8	2,5
Cobefias, 2007 [81]	1179	42	3,6
Loirat, 1984[82]	67	5	7
Tönshoff, 1994 [83]	89	9	10
Rosales, 2012[84]	490	7	1,4
Tserenpuntsag, 2005 [85]	36	5	14
Dundas, 2001[86]	43	11	25,6
Frank, 2011[53]	845	36	4,3
Buteau, 2000 [87]	72	2	3
Fitzpatrick, 1991 [88]	103	8	7,8
Gianviti, 2003 [89]	387	7	1,8
Hüseman, 1999 [90]	160	14	8,75
Siegler, 1994(1994) [91]	157	8	5
Gesamtanzahl aus den genannten Studien	3940	162	4,1

Ebenso wie *E. coli* kann auch *Shigella dysenteriae* als Auslöser eines Hämolytisch-urämischen Syndroms fungieren, dies allerdings vornehmlich in Entwicklungsländern in den Tropen. Hier sind Kinder häufiger Komorbiditäten ausgesetzt und haben einen schlechten Zugang auf Leistungen des Gesundheitssystems [92]. Jedoch wurden auch importierte Fälle in Frankreich beschrieben [93]. Auch bei dieser Form des HUS sind vornehmlich junge Kinder mit einem mittleren Alter von etwa drei Jahren betroffen [92, 94]. Auslöser ist das Shiga Toxin von *Shigella dysenteriae*, welches Shiga-like Toxin 1 enterohämorrhagischer *Escherichia coli* gleicht [21]. Von Beginn der Enteritis bis zur Manifestation des HUS vergehen im Mittel sieben Tage [92]. Im Gegensatz zu EHEC ist *Shigella dysenteriae* entero-invasiv, mit Übergang von Toxin und Lipopolysacchariden in die Zirkulation. Auch hier ist die Neutrophilenanzahl erhöht, wobei sie diese Konzentration beim EHEC-assoziierten HUS noch übersteigt [92]. Die Letalität wird mit null Prozent in Frankreich und bis zu 40 Prozent in Afrika

(Zimbabwe) beschrieben [93–95]. Klinische und laborchemische Auffälligkeiten von *Shigella dysenteriae*-assoziiertem HUS ist in der folgenden Abbildung 19 wiedergegeben [94].

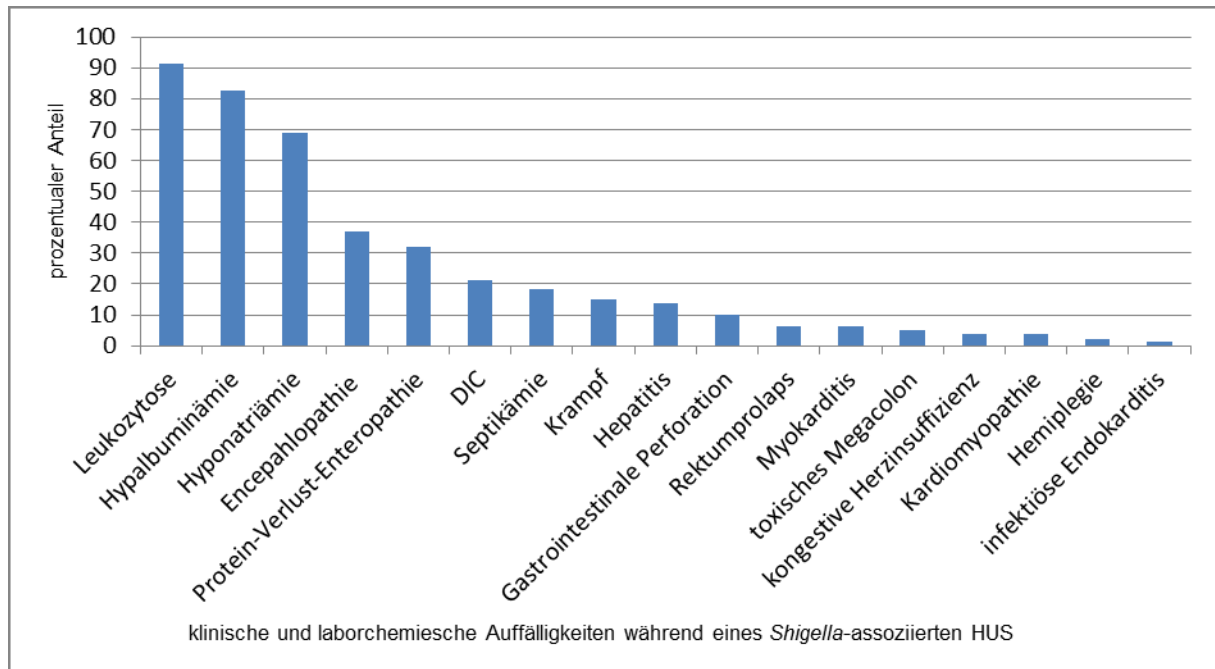


Abbildung 19: klinische und laborchemische Auffälligkeiten während *Shigella dysenteriae*-assoziiertem HUS [94]

4.5.1 Risikofaktoren für die Ausbildung eines HUS

In einigen Studien zeigt sich das Vorhandensein einer blutigen Diarrhoe [85, 96, 97] sowie Erbrechen [96, 98, 99] als Risikofaktor für die Entwicklung eines HUS. Eine initiale Leukozytose wird wiederkehrend als Risikofaktor für die Entwicklung eines HUS beschrieben [85, 87, 96, 98, 100].

Das Alter scheint eine Rolle bei *E. coli*-assoziiertem HUS zu spielen. So sind vornehmlich Kinder unter 5,5 Jahren [85, 99] sowie Erwachsene über 65 Jahren [86, 96]) häufiger betroffen. Bei der jetzigen *E. coli* O104:H4- Epidemie waren überwiegend Frauen (68%) mit einem medianen Alter von 42 Jahren an HUS erkrankt [53]. Dies ist wahrscheinlich durch ein erhöhtes Expositionsrisiko durch Essgewohnheiten (Gemüse- bzw. Sprossenverzehr) zu begründen. Diese und weitere Risikofaktoren sind in der Abbildung 20 gegenübergestellt.

In einer kleinen Studienpopulation mit *E. coli* O104:H4-infizierten Patienten (n=33) zeigten tägliche Darmspülungen mit Polyethylenglycol (PEG) einen prophylaktischen

Nutzen ($p=0,01$) zur Verhinderung eines HUS [101]. Von den 21 Patienten mit täglicher PEG-Applikation entwickelten vier ein HUS, verglichen mit 12 Patienten ohne tägliche PEG-Applikation, von denen acht ein HUS ausbildeten. Die Autoren führen dies auf eine intestinale Keim- und Toxineradikation zurück [101]. Jedoch ist fraglich, ob der präventive Nutzen von PEG in anderen Settings reproduzierbar ist. So ist *E. coli* O104:H4 durch *aggregative adherence fimbriae I* (AAF/I) charakterisiert [10], die zu einer sehr starken Adhärenz an den Darmepithelien führen [36]. Zur Klärung des Nutzens von PEG-Darmspülungen bei Infekten mit EHEC sind weitere klinische Studien erforderlich.

Derzeit erforscht wird der Nutzen und die Anwendung Shiga-like Toxin-Inhibitoren und von Shiga-like Toxin-Antikörpern. Experimentelle Studien [102] mit zwei löslichen multivalenten Rezeptor-basierten Stx-Inhibitoren zeigten im Mausmodell einen effektiven Schutz gegen die Wirkung von Stx₁ allein bzw. kombiniert gegen beide Toxine, Stx₁ und Stx₂. So war es mittels dieser Antikörper möglich, HUS-Komplikationen infizierter Mäuse zu reduzieren.

Eine argentinische Arbeit aus dem Jahr 2011 hat gezeigt, dass anti-Stx_{2B}-IgG über ein Jahr nach Infektion mit *E. coli* mittels ELISA nachweisbar waren. [103]. Im Jahr 2001 konnten sowohl in HUS- als auch in gesunden nicht-HUS-Patienten spezifische anti-Stx-Antikörper nachgewiesen werden [104]. Experimentelle Tierversuche haben zeigen können, dass letale Stx₂-Effekte nach Infektion von Schweinen [105] und Mäusen [106] durch die therapeutische Gabe von monoklonalen anti-Stx₂-Antikörpern verhindert werden können. Künftige Studien müssen zeigen, ob dieser Behandlungsansatz für Impfungen genutzt werden kann.

	Risikofaktoren für die Ausbildung eines HUS bei EHEC-Infektion	OR (95% CI)
Zoufraly, 2013 [96]	Leukozytose	1,12 (1,1-1,31)
	Alter >= 75 Jahre	3,27 (1,12-9,7)
	Erbrechen	3,48 (1,88-6,53)
	Sichtbares Blut im Stuhl	3,91 (1,2-16,01)
Werber, 2013 [97]	Blutige Diarrhoe	8,2 (2,19-44,8)
Wong, 2012 [98]	Initiale Leukozytose	1,1 (1,03-1,19)
	Erbrechen	3,05 (1,23-7,56)
	Antibiotika in erster Woche	3,6 (1,23-10,6)
Dundas, 2001 [86]	< 15 Jahre oder > 65 Jahre	4,4 (1,3-14,4)
	Antibiotika in letzten 2 Wochen	4,7 (1,4-16,5)
	Hypochlorhydrie	6,7 (1,9-24)
Buteau, 2000 [87]	Initiale Leukozytose	1,22 (1,11-1,35)
	Enterisches Prodromal <= 3 Tage	4,84 (1,13-20,7)
Bell, 1997 [99]	<5,5 Jahre plus Erbrechen	4,2 (1,4-12,7)
	Motilitätshemmende Substanzen	2,9 (1,2-7,5)
Cimolai, 1990 [107]	Motilitätshemmende Substanzen	21,38 (3-151,8)
Rowe, 1994 [108]	Haushaltsmitglied mit Diarrhoe in letzten 7 Tagen	14,9 (3,6-62)
Rowe, 1993 [78]	Nicht komplett gegartes Fleisch	2 (0,5-7,6)
	Kontakt zu einer Person mit Diarrhoe	7 (2,7-18,5)
Yamamoto, 2009 [100]	CRP > 1,5mg/dl	4,34 (1,27-14,2)
	Leukozyten > 12,000/μl	10 (2,77-36,4)
Tserenpuntsag, 2005 [85]	Leukozyten > 13,000/μl	4,4 (1,6-12,6)
	Alter < 5 Jahre	5,9 (1,9-17,6)
	Diarrhoe vor Hospitalisation	6,2 (2,2-17,4)

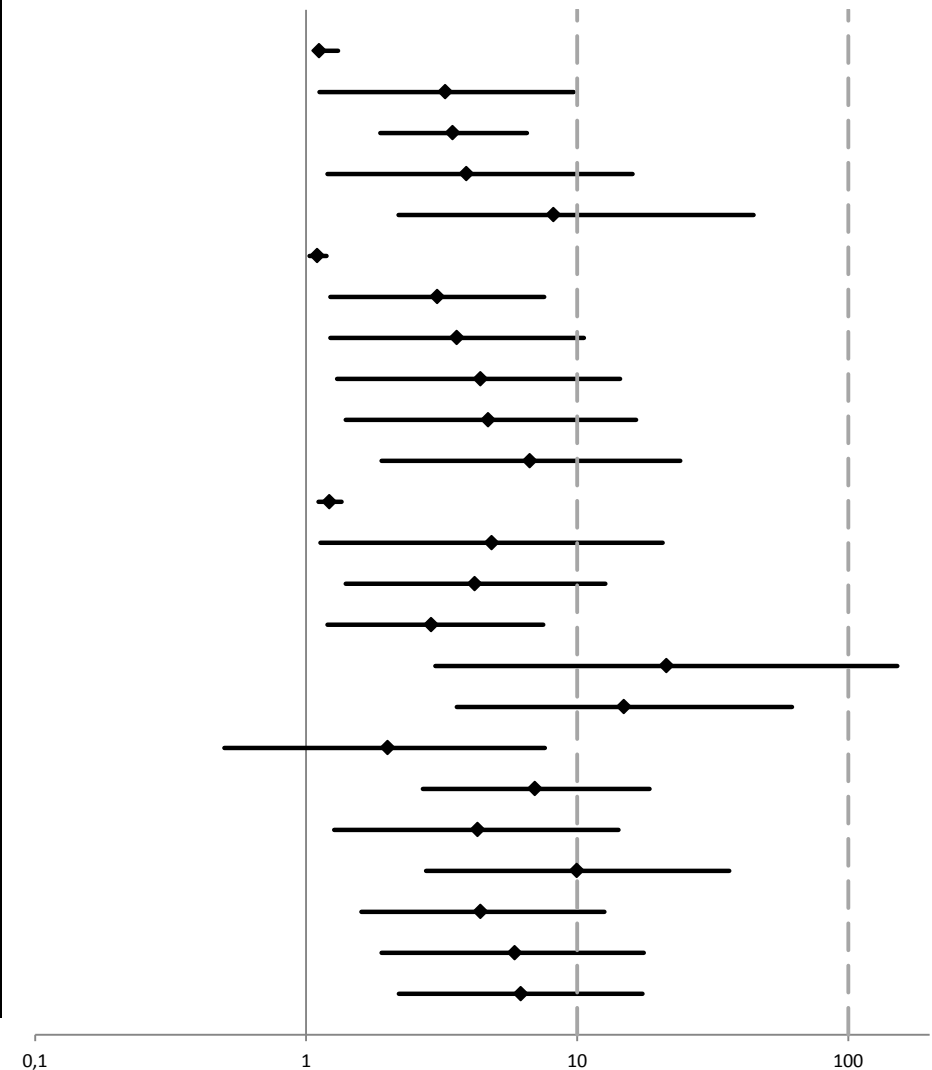


Abbildung 20: Risikofaktoren für die Ausbildung eines HUS bei EHEC-Infektion (OR = Odds Ratio; 95% CI = 95-prozentige Konfidenzintervall)

LgOR

4.5.2 Neurologisch-psychiatrische Symptomatik

Die Entstehung der neuropsychiatrischen Komplikationen während eines HUS scheint noch nicht definitiv verstanden. In einer Studie aus dem Jahr 2013 wurden zerebrale Shiga-like Toxin 2-Effekte im Mausmodell untersucht [109]. Sie zeigte, dass Gb3-Synthase und dessen mRNA vermehrt in der Medulla oblongata und der Formatio reticularis infizierter Mäuse nachweisbar waren. Die Gb3-Synthase ist zur Bildung von Gb3-Rezeptoren notwendig. Weiterhin zeigten sich Astrozyten reaktiv verändert und die Blut-Hirnschranke war beeinträchtigt. Ob dieser Schaden direkt durch das Shiga-like Toxin oder indirekt verursacht wird, wurde in der Studie nicht untersucht [109].

Eine direkt neurotoxische Wirkung von Shiga-like Toxin wurde jedoch in unterschiedlichen Studien postuliert [16, 42]. Ob die direkte toxische Wirkung auf Zellen des zentralen Nervensystems die neuropsychiatrischen Befunde bei HUS erklärt, ist jedoch unbekannt. In einer anderen Arbeit werden neurologische Befunde bei *E. coli* O157:H7-assoziiertem HUS durch inflammatorische Reaktionen auf die periphere Toxinfreisetzung erklärt [110]. Im Hasenmodell konnte gezeigt werden, dass es durch Shiga-like Toxin 2 zu Endothelschäden und mikrovaskulärer Thrombenbildung intrazerebraler Gefäße kommt. Die dadurch ausgelöste Entzündungsreaktion führt an Neuronen zur Apoptose [111].

Wegen der Bedeutung der neurologischen Komplikationen für die Prognose des HUS, sollten deren Pathomechanismen weiter erfasst werden.

Neurologische Komplikationen kommen bei drei bis 30 Prozent der an HUS erkrankten Patienten vor [110, 112, 113]. Umgekehrt gibt es jedoch neurologische Komplikationen auch bei EHEC-Infektion ohne HUS [37]. Einige Patienten erleiden nur milde Symptome, wie leichte Krämpfe ohne Bewusstseinsverlust, andere erleiden pyramidal- und extrapyramidal motorische Störungen, Hemiplegie, Hemiparesen oder werden komatös [110].

Die neuropsychiatrischen Symptome der Epidemie 2011 wurden von unterschiedlichen medizinischen Zentren detailliert analysiert. Folgend sind die neurologischen Symptome der mit *Escherichia coli* O104:H4-infizierten Patienten aus drei Arbeiten aufgeführt: sechs Krankenhäuser in Hamburg [114], ein Krankenhaus der Maximalversorgung in Hamburg [37] und Rostock. In der Tabelle 18 sind die Daten der Zentren zusammengefasst. Zusätzlich ist eine weitere Quelle angegeben, die jedoch die absoluten, auf die Befunde bezogenen Patientenzahlen der

Symptome nicht angibt [115]. Sechsendvierzig Prozent (139 von 302) der mit *E. coli*-infizierten Patienten wiesen neurologische Befunde auf. Führend hierbei waren Desorientierung (ca. 24%) und Sprachstörungen (ca. 21%).

Tabelle 18: neurologische Befunde während der EHEC-Epidemie 2011					
	I. Magnus [114]	II. Ullrich [37]	III. Rostock	I. - III.	Drücker
Patienten mit neurologischen Symptomen (n)	104	26	9	139	18
Gesamtpatientenanzahl	217	61	24	302	68
Anteil neurologischer Symptome	48%	42,60%	37,50%	46%	26,50%
Absolutpatientenzahl					
Motorik					
Koordinationsstörung			2 von 24 (8%)	2 von 302 (1%)	
Myoklonus	6 von 217 (3%)		5 von 24 (21%)	11 von 302 (4%)	ja
Krampf	36 von 217 (17%)	13 von 61 (21%)	2 von 24 (8%)	51 von 302 (17%)	n=2
Tremor		9 von 61 (15%)		9 von 302 (3%)	
Parese			4 von 24 (17%)	4 von 302 (1%)	
Extremitäten	19 von 217 (9%)			19 von 302 (6%)	
kurze Augenmuskeln	10 von 217 (5%)	19 von 61 (31%)		29 von 302 (10%)	
Gangataxie			1 von 24 (4%)	1 von 302 (0%)	
Apraxie	24 von 217 (11%)			24 von 302 (8%)	ja
Neuro-psychiatrisch		18 von 61 (30%)		18 von 302 (6%)	
Panik/ Angst					ja
Halluzinationen			2 von 24 (8%)	2 von 302 (1%)	ja
allg. kognitive Dysfunktion					
Desorientierung/ Unruhe	48 von 217 (22%)	15 von 61 (25%)	7 von 24 (29%)	73 von 302 (24%)	ja
red. Reaktionsfähigkeit/ Konz.-störung			2 von 24 (8%)	2 von 302 (1%)	ja
mnestische Störungen			1 von 24 (4%)	1 von 302 (0%)	ja
Somnolenz		11 von 61 (18%)	1 von 24 (4%)	12 von 302 (4%)	
Sprachstörung/ Aphasie	48 von 218 (22%)	9 von 61 (15%)	29% (n=7)	64 von 302 (21%)	n=5
weitere					
Kopfschmerzen	6 von 217 (3%)			2% (n=6)	ja
Dauer Diarrhoe bis Symptome in Tagen	9,6 +/- 5,7 (2-43)	/			/
Dauer HUS bis Symptome in Tagen	4 +/- 4,1 (0-31)	4 (2-11)	4 +/- 3,3 (0-9)		3d (0-13)

Bei HUS besteht kein eindeutiger morphologischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von MRT-Befunden und dem Einsetzen neurologischer Störungen [116]. Herkömmliche MRT-Aufnahmen zeigen selbst bei schwerwiegenden Komplikationen nicht immer ein morphologisches Korrelat [117]. Jedoch hatten 49 Prozent der

klinisch-neurologisch auffälligen Patienten abnorme Signalintensitäten in MRT-Aufnahmen der Basalganglien und des Thalamus [116–118]. Diese MRT-Befunde sind jedoch nicht spezifisch für bestimmte neurologische Störungen [116]. Die erhöhte Intensität T2-gewichteter Aufnahmen lässt als Grund der Läsionen eine metabolisch-toxische Ursache vermuten [116, 117]. Da sowohl klinisch-neurologische als auch radiologische Befunde in 81 Prozent der Fälle reversibel sind [116], ist ein irreversibler neuronaler Schaden durch thrombotisch bedingte mikroangiopathische Läsionen unwahrscheinlich [118]. Das klinische Erscheinungsbild kann daher am ehesten als zerebrale Manifestation einer temporären Vaskulitis erklärt werden [118].

Hinsichtlich der MRT-Diagnostik und klinisch-neurologischer Auffälligkeiten zeigen auch die Rostocker Daten keine Korrelation. Von den neun Patienten mit neuropsychiatrischen Symptomen wurden fünf Patienten mittels zerebralem MRT untersucht. Die Läsionsorte waren diffus verteilt. Lediglich eine Patientin zeigte eine Läsion im Thalamus, wie sie aus der Literatur bekannt ist [118]. Drei Patienten hatten Läsionen im Bereich des Kleinhirns, des Inselcortex, des Marklagers und des Balkens. Bei zwei Patienten ergab die zerebrale MRT-Aufnahme keinen pathologischen Befund.

Die Tatsache, dass sich neurologische Komplikationen relativ spät nach Einsetzen der initialen Diarrhoe manifestierten (5 – 12 Tage), ließ einen immunvermittelten Mechanismus bei der zentralnervösen Manifestation des HUS vermuten [50]. Hieraus resultierte der Therapieansatz mittels Immunadsorption, die im Rahmen der Therapie von autoimmunvermittelten Krankheiten, wie Multiple Sklerose und dem Guillain-Barré-Syndrom, erfolgreich angewandt wird. Das Prinzip der Immunadsorption besteht darin, die Antikörper-Konzentration im Blut zu reduzieren [119]. Greinacher und Kollegen berichten, dass alle Patienten mit schweren neurologischen Symptomen und intensivpflichtiger Behandlung von einer Immunglobulin G- (IgG) Immunabsorption profitierten [50]. Sie vermuten die Entfernung neurotoxischer Stx-IgG-Immunkomplexe und eventuell des Toxins selbst aus der Zirkulation als Ursache für die Wirksamkeit der IgG-Absorption. Dies würde radiologische Erkenntnisse neuronaler Schäden während der akuten Krankheitsphase stützen, da die reversiblen MRT-Auffälligkeiten an eine Vaskulitis erinnern [118].

In einer Arbeit aus dem Jahr 2011 wird berichtet, dass Shiga-like Toxin-Antikörper häufig während der Krankheitsperiode nachweisbar seien und sie einen protektiven Effekt durch Toxinneutralisation auf die Krankheitsprogression haben [120]. Dieser schützende Effekt könnte durch Immunabsorption verstärkt werden, indem Antikörperkomplexe mit gebundenem Shiga-like Toxin entfernt und hierdurch die Trigger von entzündlichen und prothrombotischen Reaktionen eliminiert würden [120].

Jedoch ist nicht sicher, ob der vermeintliche therapeutische Effekt in der Studie aus Greifswald [50] tatsächlich auf das Verfahren der Immunadsorption zurückzuführen ist. Sechs von zwölf Patienten wurden frühestens elf Tage nach Beginn der neurologischen Symptomatik behandelt [50]. Von diesen Patienten wurden vier erst nach 17 Tagen oder später therapiert. Deshalb könnte die Regredienz der Symptome auch dem spontanen Krankheitsverlauf entsprechen. Dies bestätigen Rostocker Daten, da die vergleichbaren, intensivpflichtigen Patienten im Mittel 13,6 Tage lang neurologisch auffällig waren. Ferner wäre eigentlich zu erwarten, dass mit dem Entfernen der Antikörper, die neurologisch-psychiatrischen Symptome sistieren würden. Bei acht der beschriebenen zwölf Patienten bestanden jedoch neuro-psychiatrische Symptome länger als 10 Tage nach Beginn der Immunadsorption [50]. Dennoch schlossen die Autoren der Studie, dass die Immunadsorption neurologisch-psychiatrische Komplikationen des HUS günstig beeinflusst [50].

Tabelle 19: Neurologische Auffälligkeiten bei HUS		
	Greinacher	HRO
Anzahl der Patienten mit neurologischen Auffälligkeiten (n)	12	7
Alter in Jahren (Mittelwert +/- SD)	51 +/- 7,5	40,4 +/- 18,8
Anteil von Frauen	11 (92%)	6 (86%)
Dauer der Enteritis in Tagen (d)	6,4 +/- 1,5	6 +/- 4,1
Anzahl der Patienten mit Nierenersatztherapie (n)	10	5
Anzahl der Patienten mit Eculizumab-Therapie (n)	8	4
Anzahl der Patienten mit Plasmapherese (n)	10	7
Anzahl der Patienten mit mechanischer Ventilation (n)	9	3
Dauer von Beginn der Enteritis bis zum Auftreten neurologischer Symptome	8 +/- 2,1	8,3 +/- 4,6
Dauer der neurologischen Symptome in Tagen (Mittelwert +/- SD)	22,9 +/- 11,4	13,6 +/- 8,5

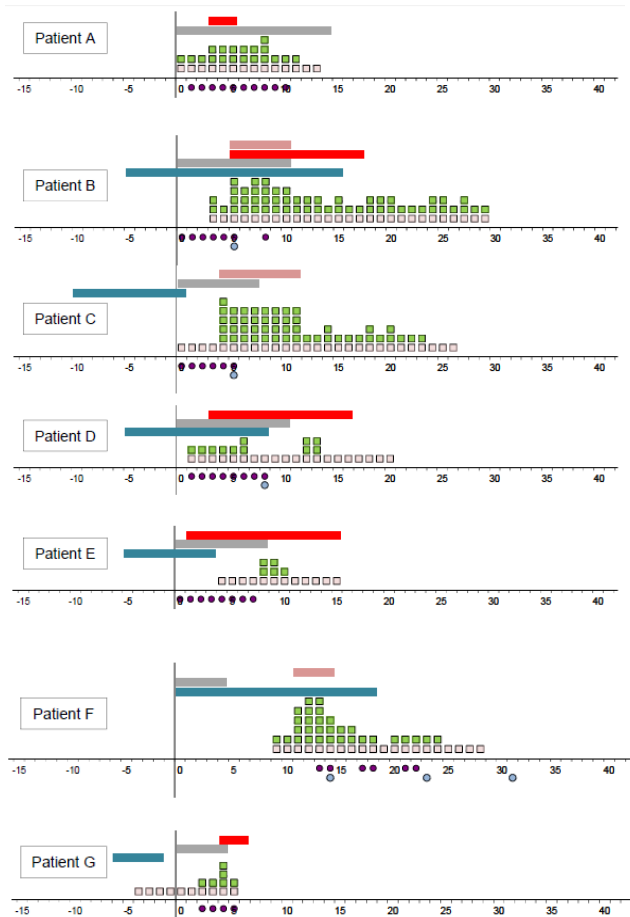
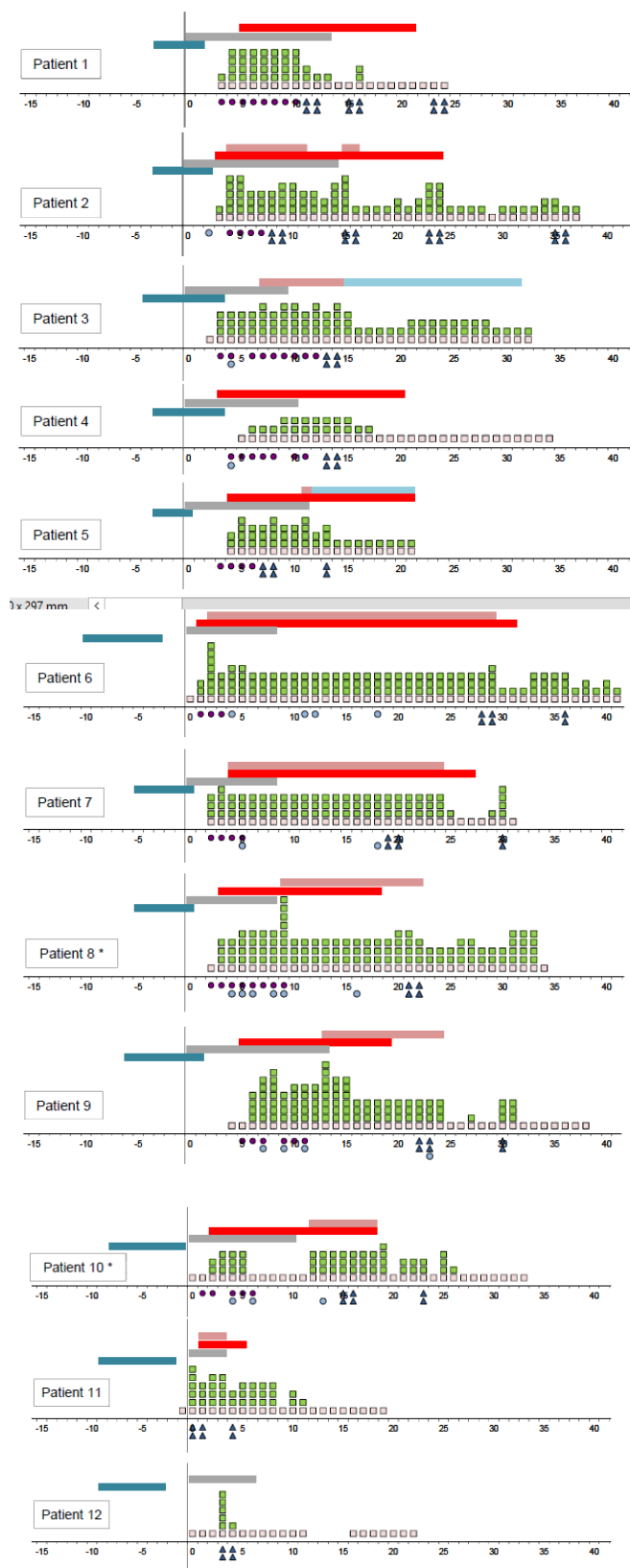
Beim Vergleich mit den Rostocker Patienten, die alle ohne Immunadsorption therapiert wurden, zeigten sich kaum Unterschiede (Tabelle 19). Sieben der

Rostocker Patienten ähnelten klinisch den von Greinacher beschriebenen Patienten mit schweren neurologischen Auffälligkeiten und einer Thrombozytenzahl von $<100.000/\mu\text{l}$ [50]. Daher nutzten wir den durch Greinacher et al. vorgeschlagenen „Neuro-Score“ zur Schaffung einer Referenzgruppe aus den Rostocker Patientendaten zum Vergleich und zur graphischen Gegenüberstellung der Patientengruppen [50]. Diese unterschieden sich lediglich in der Immunadsorptionstherapie. Geschlecht, Alter und grundlegende unterstützende Therapie waren untereinander vergleichbar. Die Dauer der neurologischen Symptomatik war in Rostock mit 13,6 Tagen kürzer als in Greifswald und Hannover mit 22,9 Tagen [50].

Greinachers Theorie [50] kann ohne Nachweis entsprechender Antikörper nur schwer verifiziert werden. Zwar wird die Immunadsorption selbst bei Antikörpernegativen Autoimmunerkrankungen angewandt, jedoch ist auch hier der Wirkmechanismus nicht bekannt. Es wird angenommen, dass nicht nachweisbare Antikörper eliminiert werden [119]. Dies zu bestätigen obliegt zukünftiger Forschung.

Die Daten beider Patientengruppen sind ferner mit Vorsicht zu betrachten, da es sich jeweils um sehr kleine Fallzahlen handelt und damit kleinere Unterschiede zwischen beiden Gruppen statistisch nicht fassbar sind. Es bleibt notwendig, den eventuellen Nutzen dieser invasiven und experimentellen Behandlung im Einzelfall gegen potentielle Risiken abzuwägen. Zum Beispiel kann es durch Eliminierung von Antikörpern zur Entwicklung von nosokomialen Infektionen [121] oder im Verlauf zu Glomerulonephritiden [122] kommen.

Es besteht somit weiterer Forschungsbedarf im Hinblick auf die Pathomechanismen und die Therapie der neurologischen Komplikationen.



- Neurologische Auffälligkeiten
- Klinisch-neurologische Untersuchung durchgeführt
- Plasmaaustausch durchgeführt
- Eine Gabe von Eculizumab
- ▲ Immunadsorption durchgeführt
- Künstliche Beatmung (neurologische Ursache)
- Künstliche Beatmung (anderer Grund)
- Nierenersatzverfahren durchgeführt
- Enteritis
- HUS

Abbildung 21: Gegenüberstellung der Patienten mit neurologischen Auffälligkeiten und einer Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\mu\text{l}$ aus Greifswald und Hannover (Patient 1 - 12; nach Greinacher et al. [50]) und Rostock (Patient A - G).

Kaum erforscht ist auch die Bedeutung der psychosozialen Belastung durch lebensbedrohliche Erkrankungen. So wurde bei Patienten, die lange Zeit auf intensivmedizinischen Stationen versorgt wurden, ein posttraumatisches Belastungssyndrom diagnostiziert [123–125].

Bei den hier untersuchten Patienten könnten sich derartige Faktoren ebenfalls ausgewirkt haben. Die Patienten waren einer akut lebensbedrohlichen Infektion mit teils monatelanger Rekonvaleszenz ausgesetzt. Drei Monate nach Entlassung fühlten sich 7 von 18 Rostocker HUS-Patienten nur vermindert leistungsfähig. Selbst ein Jahr nach Entlassung gaben drei von 15 Patienten eine reduzierte Leistungsfähigkeit an. Drei von sechs Kindern entwickelten eine chronische Nierenfunktionsstörung. Eine erwachsene Patientin brach noch über ein Jahr nach der Erkrankung bei Erinnerung an die Zeit im Krankenhaus in Tränen aus, möglicherweise Ausdruck einer Belastungsstörung. Bei einem 10-jährigen Mädchen hat sich nach der Erkrankung eine Enuresis nocturna stark verschlimmert. Vor der Erkrankung nässte das Kind laut Eltern maximal ein Mal pro Monat ein und nach der Erkrankung fast jede Nacht. Zusätzlich beschreibt das Kind selbst Sorgen um das gesundheitliche Befinden. Auch dies dürfte Ausdruck einer Belastungsstörung sein.

4.5.3 Okuläre Manifestation

Okuläre Manifestationen während oder nach einem HUS sind selten. So beschreibt eine retrospektive Studie, die die Zeit von 1995 bis 2007 auswertet lediglich drei pädiatrische HUS-Fälle mit einer Beteiligung der Augen [126]. In allen drei Fällen kam es zu Hämorrhagien. Eine Hamburger Studie über den klinischen Verlauf von 61 mit EHEC infizierten Patienten während der *Escherichia coli* O104:H4-Epidemie berichtet über zwei Patienten mit retinalen Mikrothromben [37].

Von den hier untersuchten Patienten hatten zwei eine Beteiligung der Augen. Ein vier Jahre altes Kind entwickelte ein halbes Jahr nach Entlassung aus dem Krankenhaus keratokonjunktivale Benetzungsstörungen. Bei einer 60-jährigen HUS-Patientin manifestierte sich nach der vorherigen EHEC-Infektion eine Panuveitis mit Cataracta complicata mit anschließendem Virusinfekt, der in der Folge eine Enukleation des befallenen linken Auges erforderlich machte.

4.6 Therapie von Infektionen enterohämorrhagischer *Escherichia coli* und HUS

4.6.1 Allgemeine supportive Maßnahmen

„Die Behandlung des Hämolytisch-urämisches Syndroms ist primär supportiv“ [9]. Die Daten der hier präsentierten Studie dürften diese Lehrmeinung im Wesentlichen bestätigen.

Zur supportiven Therapie zählt die Rehydrierung der Patienten [11, 23] mit dem Ziel der Nephroprotektion [11] sowie die Kontrolle eines neu aufgetretenen arteriellen Hypertonus [127]. Ebenso ist das Ausgleichen von Elektrolytstörungen für das Therapieergebnis wichtig [23]. Bei einer starken hämolytischen Anämie ist die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten indiziert. In früheren Fallserien benötigten etwa 80 Prozent der Patienten mit HUS Transfusionen [23]. Die Rostocker Daten zeigen ähnliche Zahlen. Hier wurden 14 von 19 HUS-Patienten (74%; fünf Kinder und neun Erwachsene) transfundiert. In einer Multicenterstudie mit insgesamt 298 Patienten der *Escherichia coli* O104:H4-Epidemie im Jahr 2011 waren insgesamt jedoch weniger Patienten (56%; 160/298) transfusionspflichtig, als in Rostock [128].

4.6.2 Plasmapherese

Die Plasmapherese ist eine therapeutische Option bei thrombotischen Mikroangiopathien. Sie kann bei der Thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) [129] und beim atypischen HUS [130] erforderlich sein. Ausgehend von der Annahme, dass durch die Plasmapherese nicht nur mutierte Komplementregulatoren [130], sondern auch Shiga-like Toxin und proinflammatorische Zytokine aus der Zirkulation entfernt werden [131], scheint dieser Behandlungsansatz auf das typische, durch Shiga-like Toxin vermittelte HUS übertragbar zu sein. Die „*Deutsche Gesellschaft für Nephrologie*“ (DGfN) veröffentlichte am 30.05.2011 aufgrund der Häufung von EHEC- und HUS-Fällen, trotz der geringen Erfahrung mit der Plasmapherese bei diesem Krankheitsbild, aktuelle Empfehlungen über die „*Nephrologische Therapie bei EHEC-Infektion mit schwerer thrombotischer Mikroangiopathie*“ [51]. Hierin werden die Indikation sowie die Anwendung der Plasmapherese bei HUS angegeben.

Eine Studie aus Dänemark zeigte bei fünf HUS-Patienten, dass die Zeitdauer zwischen Beginn der blutigen Enteritis und dem Start der Plasmapheresebehandlung invers mit der Größe des LDH-Abfalls im Verlauf der Behandlung korreliert ($p=0,02$) [132]. Eine positive Beeinflussung durch Plasmapherese beschrieben schottische Autoren bei 22 HUS-Patienten im Jahr 1996 [131]. Von 16 plasmapherisierten Patienten starben fünf Patienten (31%). Von den sechs nicht mit Plasmapherese therapierten Patienten starben ebenfalls fünf Patienten (83%). Diese Daten verglich der Autor mit einem kanadischen HUS-Ausbruch aus dem Jahr 1985. Diese Patienten wurden nicht mittels Plasmapherese therapiert. Es überlebte einer von zwölf Patienten (92%). Es starben signifikant weniger Patienten, sofern sie einer Plasmapheresetherapie unterzogen wurden ($p=0,001$) [131]. Dies lässt auf einen Überlebensvorteil durch den therapeutischen Einsatz der Plasmapherese schließen. Jedoch ist nicht ersichtlich, inwiefern die beiden oben genannten Gruppen in Bezug auf Komorbiditäten, Einsatz supportiver Allgemeinmaßnahmen und möglichen Kontraindikationen für die Plasmapherese vergleichbar sind.

Die Multicenterstudie mit 298 *E. coli* O104:H4-HUS-Patienten, die an 23 deutschen Zentren behandelt wurden, zeigte, dass durch therapeutische Plasmapherese bei diesen Therapierten kein Behandlungsvorteil erzielt werden konnte. Es existierte kein Unterschied im Outcome von Patienten, die die Plasmapherese in vollem Umfang Gemäß Leitlinien, oder im reduzierten Umfang oder gar nicht erhalten hatten [128].

In Rostock erhielten zehn von 13 erwachsenen HUS-Patienten, jedoch keines der sechs Kinder eine Plasmapherese. Bei den geringen Fallzahlen ist keine Aussage über einen möglichen Nutzen oder Schaden durch dieses Therapieverfahren möglich. Auch die Forscherteams aus Greifswald und Hannover fanden keinen positiven Effekt der Plasmapherese bei intensivpflichtigen Patienten mit schweren neurologischen Komplikationen [50].

Der Grund des mangelnden Ansprechens könnte sein, dass die mikrovaskulären Läsionen sich bereits vor klinischer Manifestation des HUS ausgebildet haben und nicht mehr therapeutisch beeinflussbar waren [128]. Weiterhin ist das Toxin an pleomorphkernige neutrophile Granulozyten gekoppelt und zirkuliert nicht frei im Blutplasma [18, 23, 27, 28]. Da zelluläre Blutbestandteile nicht durch die Plasmapherese entfernt werden können, bleibt das Toxin weiterhin im Organismus.

Jedoch betreffen die Berichte über erfolgreiche eingesetzte Plasmapheresen bei HUS wahrscheinlich nur Einzelfälle mit günstigem Spontanverlauf [131, 132]. Für fundierte Therapieempfehlungen werden randomisierte, kontrollierte Studien benötigt.

4.6.3 Nierenersatzverfahren

Im akuten Stadium des HUS können Nierenersatzverfahren lebensrettend sein [127]. Definitionsgemäß ist das Nierenversagen in den meisten HUS-Fällen obligat [3]. Jedoch ist die Ausprägung der Nierenfunktionseinschränkung bei einem HUS sehr variabel. Eine länger als zehn Tage anhaltende Anurie sowie die häufige Notwendigkeit der Dialyse im akuten Krankheitsstadium ist mit einer Langzeitschädigung der Niere assoziiert [133].

In Rostock wurden elf von 19 (sechs Erwachsene, fünf Kinder; 58%) HUS-Patienten innerhalb von durchschnittlich 2 Tagen (+/- 1,4 SD; Bereich:0 – 5; Median= 2) nach Ausbildung eines akuten Nierenversagens hämodialysiert.

Bei der Multicenterstudie wurde die spätere Einsatz von Nierenersatzverfahren geprüft [128]. Hier wurden 50 Prozent der Patienten binnen acht Tagen nach Anstieg der Nierenretentionsparameter dialysiert. Insgesamt beschreibt der Autor den Einsatz der Hämodialyse bei 54 Prozent der HUS-Patienten [128]. Dies bestätigen eine weitere Studie über *Escherichia coli* O104:H4 mit Einsatz von Nierenersatzverfahren in 57 Prozent der HUS-Fälle [127] sowie auch Rostocker Daten (58%). Aus der Literatur ist zu entnehmen, dass bei etwa 50 Prozent der HUS-Patienten extrakorporale Nierenersatzverfahren angewendet werden (Tabelle 20). Somit ist der *Escherichia coli* O104:H4-Ausbruch hinsichtlich der Dialysenotwendigkeit mit früheren Fallserien vergleichbar.

Tabelle 20: Dialysehäufigkeiten bei HUS

Quelle	<i>E. coli</i> Subtyp	HUS	Dialyse	%
Geerdes-Fenge, 2013 [134]	O104:H4	19	11	58
Ullrich, 2013 [37]	O104:H4	36	16	44
Menne, 2012 [128]	O104:H4	298	160	54
Kielstein, 2012 [127]	O104:H4	491	281	57
Rosales, 2012 [84]	O157:H7 (50%) und andere	619	308	65
Dücker, 2011 [115]	O104:H4	32	19	59
Oakes, 2008 [135]	nicht angegeben	159	92	58
Cobefias, 2007 [81]	nicht angegeben	1179	478	40,5
Ake, 2005 [136]	O157:H7	29	16	55
Hüseman, 1999 [90]	nicht angegeben	160	132	82,5
Gagnadoux, 1996 [137]	nicht angegeben	29	21	72
Loirat, 1984 [82]	nicht angegeben	67	48	72
gesamt		3118	1582	50,7

4.6.4 Antibiotika

Die antibiotische Therapie *E. coli*-assoziierter Enteritiden wird kontrovers diskutiert [84, 128, 138, 139]. Insbesondere ist nicht geklärt, ob die Gabe von Antibiotika bei einer Infektion mit enterohämorrhagischen *Escherichia coli* einen Risikofaktor für die Ausbildung eines Hämolytisch-urämischen Syndroms darstellt.

Die Auffassung, Antibiotika würden ein HUS begünstigen, beruht auf der Vorstellung, dass es durch den bakteriellen Zelluntergang zu einer massiven Toxinbelastung, ähnlich wie bei der Jarisch-Herxheimer-Reaktion, kommt [140]. Jedoch stellt die Toxin-Freisetzung vermutlich einen aktiven Prozess lebender *E. coli* dar [21], wodurch das Abtöten der Bakterien durch suffiziente Antibiotikakonzentrationen im Darm die Manifestation eines HUS nicht begünstigen sollte.

Eine retrospektive Studie mit 71 Kindern unter 10 Jahren ergab einen potentiell schädlichen Einfluss von Antibiotika (Trimethoprim-Sulfamethoxazol oder Cephalosporine) [139]. Fünf der neun antibiotisch therapierten Kindern entwickelten ein HUS, während fünf von 62 Kindern ohne Antibiotikabehandlung ein HUS ausbildeten ($p=0,002$). Die Folgearbeit [98] dieser Studie erschien in Form einer 9,5 Jahre anhaltenden Multicenter-Studie mit Daten von *E. coli* O157:H7-infizierten Kindern ($n=259$). Von diesen Patienten wurden 25 Kinder im enterischen Prodromalstadium antibiotisch therapiert (Ampicillin, Azithromycin, Cefotaxim oder Trimethoprim-Sulfamethoxazol plus Metronidazol). Das Auftreten eines HUS war signifikant erhöht bei antibiotisch behandelten Patienten (9/25; 36%) verglichen mit

denen, die keine antibiotische Therapie erhielten (27/234; 12%) (Odds ratio: 3,62; 95% CI: 1,23-10,6; $p=0,02$). Keines der Kinder wurde mit Fluorochinolonen behandelt [98].

Dagegen konnte bei 298 Patienten gezeigt werden, dass es unter einer Kombinationstherapie aus Meropenem plus Ciprofloxacin oder einer Monotherapie aus 600 mg Rifaximin per os bei bereits manifestem *E. coli* O104:H4-assoziierten HUS zu signifikant weniger Krämpfen ($p=0,03$), weniger Todesfällen (0% vs. 5,2%; $p=0,029$) und zu einer kürzeren Ausscheidedauer von *E. coli* O104:H4 im Stuhl kam (22,6 +/- 11,3d → 14,8 +/- 10,6d; $p<0,001$), als bei Patienten ohne die Antibiotika [128].

Eine Studie der *German-Austrian HUS Study Group* aus dem Jahr 2012 beschrieb 619 an *E. coli*-assoziiertem (O157:H7 und andere Serotypen) HUS erkrankte Kinder [84]. Hierunter befanden sich 73 Kinder (16%) die vor der Manifestation des HUS mit Antibiotika therapiert wurden (Cefotaxim, Trimethoprim-Sulfamethoxacol, Makrolide, Penicillin oder Amoxicillin; keine Fluorochinolone). Die antibiotisch therapierten Kinder wurden signifikant häufiger dialysiert als die nicht antibiotisch behandelten Kinder (78% vs. 62%; $p=0,009$). Dies führten die Autoren auf ein schwerer verlaufendes akutes HUS in dieser Patientengruppe zurück. Der Einsatz von Antibiotika zeigte keine Korrelation mit Langzeitschäden. Jedoch fehlt in dieser Studie eine Vergleichsgruppe mit Patienten, die nicht mit Antibiotika behandelt wurden. Somit kann mit Hilfe dieser Studie keine Schlussfolgerung auf einen potentiell protektiven bzw. schädlichen Effekt der Antibiotika auf die Krankheitsprogression (HUS häufiger oder seltener) bei frühzeitiger Antibiotikagabe zu Beginn des enterischen Stadiums der EHEC-Infektion gezogen werden [84].

Eine Fall-Kontroll-Studie (Patienten < 20 Jahre Alter; $n=188$) aus den USA hat einen möglichen Zusammenhang zwischen Antibiotikagabe während der akuten enterischen Phase einer *E. coli*-Infektion und der Entwicklung eines HUS untersucht [138]. Sie verglich 63 HUS-Patienten mit 125 EHEC-Patienten ohne HUS und zeigte, dass das Auftreten des HUS nicht mit einer vorausgegangenen Antibiotikagabe assoziiert war. Eine Aufteilung der verabreichten Antibiotika in Substanzklassen zeigte hingegen eine signifikant häufigere Verabreichung von Beta-Lactam-Antibiotika ($p=0,001$) und Nitroimidazolen bei HUS-Patienten, verglichen mit der Kontrollgruppe. Die Gabe von Fluorochinolonen war mit einem geringeren Auftreten

des HUS assoziiert. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ciprofloxacinbehandlung ist dies jedoch nicht statistisch signifikant [138].

In-vitro-Daten zeigen, dass subinhibitorische Antibiotikakonzentrationen, speziell im Falle von Fluorochinolonen, die Toxin-Freisetzung durch *E. coli* verstärken [141]. Dies wurde durch eine Arbeit für den Epidemiestamm *Escherichia coli* O104:H4 bestätigt [142]. Nach Einwirkung subinhibitorischer Ciprofloxacindosen (0,25 µg/ml) zwischen 1/6 und 1/2 der Minimalen Hemmkonzentration auf den Epidemiestamm *E. coli* O104:H4 kam es zu einem signifikanten Anstieg von stx₂-kodierenden Genabschnitten und zu einer vermehrten Shiga-like Toxin 2-Produktion sowie -Freisetzung [142]. Pharmakokinetische Daten zeigen jedoch, dass für mindestens 6 Stunden nach Verabreichung von 500 mg Ciprofloxacin per os dessen Serumkonzentration mit >0,5 µg/ml (+/- 0,13 SD) im therapeutischen Bereich liegt [143]. Nach 12 Stunden liegen allerdings subinhibitorische Konzentrationen vor (0,16 +/- 0,06 µg/ml), wenn Ciprofloxacin nicht erneut verabreicht wird [143].

Die Levofloxacin-Gabe einen Tag nach Infektion mit *E. coli* O157:H7 führte im Maus-Modell zu einer geringeren Mortalität, verglichen mit unbehandelten bzw. mit Fosfomycin-behandelten Mäusen [144].

Ein anderes Maus-Modell hingegen lässt einen potentiellen Schaden durch Fluorochinolone, speziell Ciprofloxacin vermuten [145]. Die äquivalente Gabe von 20 Prozent einer therapeutischen Dosis Ciprofloxacin führte zu einer vermehrten Genexpression, mit der Folge einer erhöhten Stx₂-Konzentration, die reproduzierbar mit einer gesteigerten Mortalität verbunden war. Kontrollgruppen mit Fosfomycin zeigten hingegen keine gesteigerte Mortalität [145].

Eine gesteigerte Stx₂-Freisetzung durch *E. coli* O157 nach Chinolongabe in subinhibitorischen Konzentrationen bestätigen ebenfalls in-vitro-Daten eines Forscherteams aus Newcastle [146].

Dem gegenüber stehen klinische Erkenntnisse durch die retrospektive Aufarbeitung des *E. coli* O157:H7-Ausbruches 1996 in Japan [147]. Die Daten zeigen, dass die orale Gabe von Fluorochinolonen innerhalb der ersten drei Tage nach Infektion präventiv in Bezug auf die Ausbildung eines HUS bei *E. coli* O157:H7-infizierten Patienten wirkte. Ebenso war unter Flurochinolontherapie eine vollständige *E. coli*-Eradikation innerhalb von fünf Tagen zu verzeichnen [147].

Die Autoren von zwei Metaanalysen, die klinische Beobachtungs-Studien auswerteten, schlussfolgern, dass die Gabe von Fluorochinolonen (Norfloxacin,

Levofloxacin, Ciprofloxacin) das Risiko zur Manifestation eines Hämolytisch-urämischen Syndroms bei *E. coli* O157:H7-infizierten erwachsenen und pädiatrischen Patienten nicht erhöht [148, 149]. Eine weitere Meta-Analyse fasst Studien in Bezug auf die Antibiotikatherapie bei EHEC-Infektionen aus den Jahren 1980 bis 2011 zusammen [150]. Die Schlussfolgerung dieser Analyse lautet, dass Azithromycin wahrscheinlich zur HUS-Prävention eingesetzt werden können, bzw. dass durch diese Antibiotika die HUS-Symptomatik abgeschwächt werden kann [150]. Bei unseren Patienten war der Einsatz von Ciprofloxacin in der enterischen Phase mit einer signifikant reduzierten Wahrscheinlichkeit eines Hämolytisch-urämischen Syndroms bei *Escherichia coli* O104:H4-Infektion assoziiert ($p=0,047$). Jedoch muss bedacht werden, dass sich diese Betrachtung auf eine kleine Patientengruppe bezieht.

Daher wären kontrollierte Studien mit höheren Patientenzahlen zum möglichen Nutzen bzw. Schaden einer Antibiotikatherapie bei *Escherichia coli*-Infektionen wünschenswert. Die Tabelle 21 (im Anhang) zeigt eine Übersicht an Arbeiten, die eine potentielle Assoziation zwischen der Gabe von Antibiotika und der Ausbildung eines HUS bei Patienten mit zugrunde liegender EHEC-Infektion untersucht.

4.6.5 Eculizumab

Ausgehend von der erfolgreichen Eculizumabtherapie dreier Kinder mit schwerem atypischem HUS [47] wurde dieser Behandlungsansatz auf die Epidemie 2011 übertragen. Die vier in Rostock mit dem monoklonalen Antikörper Eculizumab behandelten Patienten unterschieden sich von den anderen 15 stationär Behandelten durch die Schwere der HUS-Manifestation. Jedoch schien die Antikörpertherapie keinen Einfluss auf den klinischen Verlauf der Patienten zu haben; die vier mit Eculizumab behandelten Patienten erholten sich ebenso gut wie die Patienten ohne Antikörpertherapie. Bei den geringen Fallzahlen erlauben allerdings die Rostocker Daten keine Schlussfolgerung über den Einsatz des Eculizumabs. Die Multicenterstudie beschreibt ebenfalls einen fehlenden therapeutischen Effekt des Eculizumabs bei *E. coli* O104:H4-assoziiertem HUS [128].

Die Tatsache des mangelnden therapeutischen Ansprechens der Antikörpertherapie liegt wahrscheinlich in der unterschiedlichen Pathophysiologie des atypischen HUS [47] und des hier untersuchten typischen HUS der Epidemie 2011. Atypisches HUS ist nicht infektassoziiert, vielmehr handelt es sich bei dem auslösenden Mechanismus

um eine Komplementdysregulation [44, 45]. Wird einer der zentralen Schaltunkte des Komplementsystems, die Aktivierung des Komplementfaktors C5 und Bildung des Membranangriffkomplexes, blockiert, dann ist die Komplementkaskade unterbrochen und die Entwicklung eines atypischen HUS wird verhindert [44, 47].

Ebenfalls beim typischen HUS scheint die überschießende Komplementaktivierung eine wesentliche Rolle in der Genese des Syndroms zu spielen [28]. Allerdings sind weitere wesentlich schädigende Faktoren, wie die Freisetzung des Shiga-like Toxins 1 und/ oder 2 [22] und die Hochregulierung der Expression inflammatorisch wirkender Zytokine [30] und die damit verbundene Endothelschädigung von Bedeutung.

Die therapeutische Verwendung des Eculizumab im Rahmen eines atypischen HUS ist gut begründet und stellt eine effektive Behandlungsstrategie dar. Für das *E. coli*-assoziierte HUS ist es jedoch wahrscheinlich nicht als Behandlungsform geeignet.

4.7 Langzeitverlauf nach dem akuten Krankheitsstadium

Langzeitfolgen des Hämolytisch-urämischen Syndroms manifestieren sich hauptsächlich an der Niere [80–82, 84, 88, 90, 91, 135] in Form einer chronischen Niereninsuffizienz, einer Proteinurie und eines arteriellen Hypertonus. Glücklicherweise kommt es im Verlauf nur in seltenen Fällen zur terminalen Niereninsuffizienz. Eine Zusammenstellung mehrerer Arbeiten, die potentielle Risikofaktoren für die Ausbildung von Folgeschäden nach einem HUS identifiziert haben, ist in Tabelle 22 aufgeführt (siehe Anhang).

Als wichtiger Risikofaktor für das Auftreten von Folgeschäden nach HUS wurde ferner eine Anurie von mehr als 10 Tagen Dauer beschrieben (OR=27,56), während mehr als 90 Prozent der Patienten ohne Anurie komplett genasen [80].

Andere Studien ergaben als Risikofaktoren für ein schlechtes Outcome ein oligurisches HUS von 4 bis 14 Tage Dauer [135], eine maximale Kreatininkonzentration während des HUS über 132 µmol/l im Serum [81], die Notwendigkeit von Nierenersatzverfahren [80, 84] und Dehydratation während des akuten Krankheitsgeschehens [155].

Dagegen war bei der jetzigen Kohorte der Einsatz von Antibiotika, sowohl zur Therapie der Diarrhoe (n=7) als auch zur Behandlung weiterer Infekte bei bereits

manifestem HUS (n=5), nicht mit einem gehäuftem Auftreten von Langzeitfolgen assoziiert. Hingegen war dialysepflichtiges Nierenversagen mit einer generellen Häufung von Langzeitfolgen verbunden ($p=0,03$). Zu keinem weiteren Faktor bestand eine Assoziation mit Komplikationen im Verlauf.

Die Konsequenz aus diesen Befunden lautet, dass die Nephroprotektion während des akuten HUS und im weiteren Verlauf einen sehr hohen Stellenwert einnehmen muss.

Das Ausmaß der Folgeerscheinungen nach HUS hängt vom Zerstörungsgrad renaler Strukturen in der akuten Krankheitsphase ab. Mit zunehmendem Schweregrad der akuten renalen Schädigung steigt das Risiko schwerer Folgeschäden [137]. Das Fortschreiten des renalen Schadens in den Jahren nach überlebtem HUS ist wahrscheinlich auf eine kompensatorische Überbeanspruchung der noch funktionsfähigen Nephrone zurückzuführen [90]. So erklärt sich die tendenziell steigende Anzahl von Patienten mit einem arteriellen Hypertonus, einer Proteinurie sowie einer eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate bzw. Kreatininclearance im dritten Jahr unserer Verlaufsbeobachtung. Während in den ersten drei Monaten neun von 17 Patienten keine laborchemischen Auffälligkeiten aufwiesen, waren dies nach drei Jahren lediglich noch drei von 14.

Eine deutsch-österreichische Studie aus dem Jahr 2012 ergab, dass pädiatrische HUS-Patienten mindestens für einen Zeitraum von fünf Jahren überwacht werden sollten, da sich im ersten Jahr nach einem HUS nur etwa die Hälfte der Folgeerscheinungen manifestieren. Von 223 Patienten zeigten 38 (17%) nach dem ersten Jahr Langzeitfolgen. In den darauffolgenden 4 Jahren zeigten sich bei 28 (13%) weiteren Kindern Folgeschäden [84].

Eine andere Studie beschreibt das Auftreten von Langzeitfolgen über zehn Jahre nach einem HUS. Nach fünf Jahren entwickelte einer der 22 Patienten eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz. Über zehn Jahre nach HUS zeigten jedoch bereits fünf von 18 Patienten eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz [159].

In einer Kontrolluntersuchung 16 Monate nach HUS wurden 36 Kinder untersucht. Hierbei zeigten sich Langzeitschäden lediglich in einem Fall in Form einer Proteinurie [160].

Diese Untersuchungen unterstützten die Empfehlung, bei HUS-Patienten mindestens fünf bis zehn Jahre lang wiederholt die Nierenfunktion zu kontrollieren.

Die meisten Patienten erholten sich von dem HUS-assoziierten Nierenversagen innerhalb von vier bis sechs Wochen [128]. Dies traf auch auf die Rostocker Patienten zu. Die Normalisierung der Retentionswerte dauerte im Mittel 31,5 Tage (+/- 46,6 SD; Bereich: 1- 209; Median= 18,5). Jedoch litten drei Kinder zum Zeitpunkt der Drucklegung weiterhin an einer Einschränkung der Nierenfunktion und wurden regelmäßig durch die nephrologischen Kinderärzte der UKJ betreut.

Die Tabelle 23 gibt einen Überblick über die häufigsten Langzeitfolgen der HUS-Erkrankung und deren prozentuale Häufigkeit anhand aktueller Literatur. Nur etwa die Hälfte der HUS-Patienten zeigt keine Langzeitfolgen. Demnach ist die Langzeitkomplikationsrate des *Escherichia coli* O104:H4-HUS bei unseren Patienten nach drei Jahren bereits höher, als bei bisher publizierten EHEC-HUS-Fallserien.

Tabelle 23: Übersicht möglicher Langzeitfolgen nach HUS

	[81]	[88]	[90]	[82]	[135]	[84]	[80]		
Beobachtungszeitraum in Jahren (Mittelwert)	12,3	8,5	5	3,25	8,75	5	13		
Beobachtungszeitraum in Jahren (Bereich)	5-30,2	5,1-21,3	2-13		1-30		10-19,8		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	Prozent-Bereich
Anzahl der untersuchten Patienten	130 (100)	88 (100)	127 (100)	56 (100)	159 (100)	274 (100)	118 (100)	952 (100)	
komplette Genesung (absolute Patientenzahl)	83 (64)	36 (41)	99 (80)	37 (66)	28 (18)	157 (57)	74 (63)	514 (53,9)	18-80%
Langzeitfolgen (Mehrfacherkrankung möglich)									
arterieller Hypertonus	9 (7)			5 (9)	22 (14)	25 (9)	21 (18)	82 (8,6)	7-18%
mäßige renale Schäden*		25 (28)	21 (17)	8 (14)	63 (40)	19 (7)	23 (20)	159 (16,7)	7-40%
fortgeschrittenes chronisches und terminales Nierenversagen	5 (4)		8 (6)	3 (5)				16 (1,7)	4-6%
Proteinurie/ Mikroalbuminurie	37 (29)	27 (31)			28 (18)	49 (18)	39 (33)	180 (18,9)	18-33%
ZNS – Komplikationen						11 (4)		11 (1,2)	-

*reduzierte GFR + Clearance; reduzierte GFR + Proteinurie; reduzierte GFR + Hypertonus

5. Schlussfolgerung/ Zusammenfassung

Die Epidemie mit *Escherichia coli* O104:H4 assoziierten Enteritiden im Frühjahr 2011 betraf insbesondere Norddeutschland. Im Gegensatz zu früheren Fallserien erkrankten vor allem erwachsene Patienten. Häufig wurden beim HUS lebensbedrohliche neurologische Komplikationen beobachtet. Die Letalität des HUS während der Epidemie war jedoch trotz der ungewöhnlichen Schwere der Infektionen mit vier Prozent nicht höher, als in früheren dokumentierten EHEC-HUS-Fallserien.

Die Erfahrungen dieses Ausbruchs ergeben folgende Konsequenzen für die Therapie *E. coli*-assoziierter Enteritiden und dem Hämolytisch-urämisches Syndrom:

- 1.) Eine sorgfältige allgemeinsupportive Therapie und der rechtzeitige Einsatz der Hämodialyse sind essentielle Grundlagen in der Behandlung von HUS-Patienten.
- 2.) Antibiotika erhöhen nicht prinzipiell das Risiko der Manifestation eines HUS. Vielmehr war der Einsatz von Ciprofloxacin in der enterischen Phase bei unseren Patienten mit einer signifikant reduzierten Wahrscheinlichkeit eines Hämolytisch-urämisches Syndroms bei *Escherichia coli* O104:H4-Infektion assoziiert ($p=0,047$), verglichen mit Patienten, die kein Ciprofloxacin erhielten.
- 3.) Der Einsatz der Plasmapherese und des monoklonalen Antikörpers Eculizumab scheint in der Behandlung von *E. coli* O104:H4-assoziertem HUS den Verlauf nicht erkennbar günstig zu beeinflussen. Zwar könnte das experimentelle Verfahren der Immunadsorption einen Nutzen in der Behandlung neurologischer Komplikationen erbringen, jedoch muss der tatsächliche Nutzen bestätigt werden.
- 4.) Die Verlaufsbeobachtung ergab bei elf von 14 (80%) HUS-Patienten innerhalb von drei Jahren renale Auffälligkeiten. So war die Notwendigkeit extrakorporaler Nierenersatzverfahren mit Spätfolgen assoziiert ($p=0,03$). Aus der relativ hohen Anzahl von Spätfolgen ergibt sich die Notwendigkeit der Langzeitbeobachtung der Patienten nach einem HUS für einen längeren Zeitraum.

Somit hat diese Epidemie neue Empfehlungen für die Therapie des HUS ergeben. Jedoch sind weitere Studien erforderlich, um die Patientenversorgung weiter zu optimieren.

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Intestinal pathogene <i>Escherichia coli</i> (<i>E. coli</i>)
Tabelle 2:	<i>E. coli</i> -assoziierte Serogruppen
Tabelle 3:	Neuro-Score
Tabelle 4:	Laborreferenzwerte
Tabelle 5:	PCR-Programm
Tabelle 6:	Primer-Sequenzen für die PCR zum Nachweis von Stx ₁ , Intimin und Stx ₂
Tabelle 7:	Absolute Fallzahlen der Patienten
Tabelle 8:	Neuropsychiatrische Symptome
Tabelle 9:	Lokalisation MRT-morphologischer zerebraler Läsionen
Tabelle 10:	Anwendung der Hämodialyse
Tabelle 11:	laborchemische und Stuhlbefunde zum Zeitpunkt der stationären Entlassung
Tabelle 12:	Befunde drei Monate nach der stationären Entlassung
Tabelle 13:	Befunde ein Jahr nach der stationären Entlassung
Tabelle 14:	Übersicht auffälliger Untersuchungsergebnisse im Verlauf bei HUS-Patienten
Tabelle 15:	<i>E. coli</i> O157-Infektionsquellen
Tabelle 16:	EHEC-assoziierte Ausbrüche (Auswahl)
Tabelle 17:	Letalität des HUS
Tabelle 18:	neurologische Symptomatik während der EHEC-Epidemie 2011
Tabelle 19:	Neurologische Auffälligkeiten bei HUS
Tabelle 20:	Dialysehäufigkeit bei HUS-Patienten
Tabelle 21:	Assoziation zwischen Antibiotika und HUS bei EHEC-Infektion
Tabelle 22:	Risikofaktoren für Folgeschäden nach HUS
Tabelle 23:	Übersicht möglicher Langzeitfolgen nach HUS

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schematische Darstellung des Shiga-like Toxin-Transportes ausgehend vom Darmlumen zu peripheren Erfolgsorganen
Abbildung 2:	Übersicht des Komplementsystems
Abbildung 3:	Pathogenese der TTP
Abbildung 4:	PCR-Gelbilder der <i>E. coli</i> O157:H7-Referenzstämme des IMIKRO
Abbildung 5	Algorithmus der Stuhlprobenanalyse
Abbildung 6:	Erregerhäufigkeiten im Zentrum für Innere Medizin Rostock (n= 35)
Abbildung 7:	Infektionsverlauf von drei Geschwistern
Abbildung 8:	Schematische Darstellung des klinischen Verlaufs der Patienten während der <i>E. coli</i> O104:H4 Epidemie 2011 in Rostock in Tagen
Abbildung 9:	Thrombozytenanzahl im Verlauf des HUS
Abbildung 10:	Hämoglobinkonzentration im Verlauf des HUS
Abbildung 11:	LDH-Konzentration im Verlauf des HUS
Abbildung 12:	Kreatininkonzentration im Verlauf des HUS
Abbildung 13:	mittlere Leukozytenanzahl im Verlauf des HUS
Abbildung 14:	Die Abbildungen zeigen eine Läsion im Marklager, links
Abbildung 15:	Vergleich von 5 Patienten mit und 19 Patienten ohne Ciprofloxacintherapie bei <i>E. coli</i> O104:H4-Infektion VOR Auftreten eines HUS
Abbildung 16:	Transmission von <i>E. coli</i> O157:H7
Abbildung 17:	Netzwerk der Sprossenverteilung
Abbildung 18:	Vergleich der EHEC Fälle 2011 (rot) mit denen der Jahre 2001-2010 sowie 2012 (Mittelwerte, blau)
Abbildung 19:	klinische und laborchemische Auffälligkeiten während <i>Shigella dysenteriae</i> -assoziiertem HUS
Abbildung 20:	Risikofaktoren für die Ausbildung eines HUS bei EHEC-Infektion

Abbildung 21: Gegenüberstellung der Patienten mit neurologischen Symptomen und einer Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\mu\text{l}$ aus Greifswald und Hannover (Patient 1 - 12; nach Greinacher et al. [51]) und Rostock (Patient A - G).

8. Abkürzungsverzeichnis

AAF/I	aggregative adherence fimbriae I
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
A/E	attaching/ effacing
aHUS	atypisches Hämolytisch-urämisches Syndrom
APEC	avian pathogene <i>Escherichia coli</i>
bp	Basenpaare
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz- und Lebensmittelsicherheit
C	Komplementfaktor
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
D	Diarrhoe
d	Tag
DAEC	diffuse adhärenente <i>Escherichia coli</i>
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
DWI	diffusion weighted imaging
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EAEC	enteroaggregative <i>E. coli</i>
EAHEC	enteroaggregativer und enterohämorrhagischer <i>Escherichia coli</i>
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EHEC	enterohämorrhagische <i>Escherichia coli</i>
EIEC	Enteroinvasive <i>Escherichia coli</i>
EPEC	enteropathogene <i>Escherichia coli</i>
ESBL	extensive spectrum beta-Lactamase
ETEC	enterotoxische <i>Escherichia coli</i>
ExPEC	extraintestinal pathogene <i>Escherichia coli</i>
FFP	fresh frozen plasma
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
g	Gramm
Gb3	Globotriaosylceramid
Gpt/l	Gigapartikel (10 ⁹) pro Liter
h	Stunde
Hb	Hämoglobinkonzentration

HCT-8	human colon carcinoma cell line
HIV	human immunodeficiency virus
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
HUVEC	human endothelial vein endothelial cells
ICAM-1	intercellular Adhesion Molecule 1
IgG	Immunglobulin G
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
IMIKRO	Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene
K	Hyperkaliämie
kbp	Kilobasenpaare
kg	Kilogramm
l	Liter
J	Junge
LD50	letale Dosis 50
LDH	Laktatdehydrogenase
LEE	locus for enterocyte effacement
M	Mädchen
MAK	Membran-Angriffs-Komplex
MALDI	Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization,
MAPK	Mitogen-activated protein kinases
MCP	membrane cofactor protein
mg	Milligramm
miR	Mikro-RNA
ml	Milliliter
MNEC	Meningitis-assoziierte Escherichia coli
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
n	Anzahl
NFkB2	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NM	not mentioned
p	Signifikanzniveau

PCR	Polymerase Chain Reaction
PP	Plasmapherese
PV	Plasmavolumen
RKI	Robert Koch Institut
RNA	ribonucleid acid
rRNA	ribosomale Ribonucleinsäure
s. o.	siehe oben
STEC	Shiga like-Toxin bildende <i>Escherichia coli</i>
Stx/stx	Shiga Toxin
stx _{1/2} /Stx _{1/2}	Shiga-like Toxin 1/2
Tir	translocated intimin receptor
TLR4	Toll-like Receptor 4
TLR5	Toll-like Receptor 5
TTP	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
TVT	Tiefe Venenthrombose
T2	Querrelaxationzeit
U	Urämie
u. A.	unter Anderem
UE	Untereinheit
UKJ	Universitäts- Kinder- und Jugendklinik
UPEC	uropathogene <i>Escherichia coli</i>
V	Hypervolämie
Vtx	Verocytotoxin
vs.	versus
vWF	vonWillebrand Faktor
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
ZIM	Zentrum für Innere Medizin

9. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Robert Koch-Institut. Abschlussbericht zum EHEC/HUS-Ausbruchsgeschehen 2011. URL: http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/E/EHEC/EHEC_O104/EHEC-Abschlussbericht.pdf?__blob=publicationFile; Erscheinungsdatum 9. September 2011
2. Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. [Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia]. Schweizerische Medizinische Wochenschrift 1955;85:905–9.
3. Robert Koch-Institut. Ausbruchs-Falldefinition für EHEC- und HUS-Fälle im Rahmen des Ausbruchs im Frühjahr 2011 in Deutschland. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/E/EHEC/EHEC_O104/Falldefinition_EHEC_O104.pdf?__blob=publicationFile; Erscheinungsdatum 1. Juli 2011
4. Weltgesundheitsorganisation. Ausbrüche von E. coli O104:H4-Infektionen: Lagebericht 30. 13.06.2014. <http://www.euro.who.int/de/countries/germany/news/news/2011/07/outbreaks-of-e.-coli-o104h4-infection-update-30>. Accessed 14 Jun 2014.
5. Flamm H. Der österreichische Pädiater Theodor Escherich als Bakteriologe und Sozialhygieniker: Zur 100. Wiederkehr seines Todestages am 15. Feber 1911. Wien Klin Wochenschr 2011;123:157–71. doi:10.1007/s00508-011-1533-3.
6. Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic Escherichia coli. Clinical Microbiology Reviews 1998;11:142–201.
7. Stenutz R, Weintraub A, Widmalm G. The structures of Escherichia coli O-polysaccharide antigens. FEMS Microbiology Reviews 2006; 30:382–403. doi:10.1111/j.1574-6976.2006.00016.x.
8. Kaper JB, Nataro JP, Mobley, Harry L. T. Pathogenic Escherichia coli. Nat Rev Micro 2004;2:123–40. doi:10.1038/nrmicro818.
9. Dietel M, Suttrop N, Zeitz M, editors. Harrisons Innere Medizin: Lehmanns Sonderausgabe 18. Auflage. 18th ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2013.
10. Bielaszewska M, Mellmann A, Zhang W, Köck R, Fruth A, Bauwens A, et al. Characterisation of the Escherichia coli strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. The Lancet Infectious Diseases 2011. doi:10.1016/S1473-3099(11)70165-7.
11. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. The Lancet 2005;365:1073–86. doi:10.1016/S0140-6736(05)71144-2.
12. Snedeker KG, Shaw DJ, Locking ME, Prescott RJ. Primary and secondary cases in Escherichia coli O157 outbreaks: a statistical analysis. BMC Infect Dis 2009;9:144. doi:10.1186/1471-2334-9-144.
13. Tuttle J, Gomez T, Doyle MP, Wells JG, Zhao T, Tauxe RV, Griffin PM. Lessons from a large outbreak of Escherichia coli O157:H7 infections: insights into the infectious dose and method of widespread contamination of hamburger patties. Epidemiology and Infection 199;122:185–92.
14. Gordon J, Small, P. L. C. Acid Resistance in Enteric Bacteria. Infection and Immunity 1993;61:394.
15. House B, Kus JV, Prayitno N, Mair R, Que L, Chingcuanco F, et al. Acid-stress-induced changes in enterohaemorrhagic Escherichia coli O157: H7 virulence. Microbiology 2009;155:2907–18. doi:10.1099/mic.0.025171-0.
16. Paton JC, Paton AW. Pathogenesis and Diagnosis of Shiga Toxin-Producing Escherichia coli Infections. Clinical Microbiology Reviews July;1998:450–79.
17. Hurley BP, Thorpe CM, Acheson DWK. Shiga Toxin Translocation across Intestinal Epithelial Cells Is Enhanced by Neutrophil Transmigration. Infection and Immunity 2001;69:6148–55. doi:10.1128/IAI.69.10.6148-6155.2001.
18. Page AV, Liles WC. Enterohemorrhagic Escherichia coli Infections and the Hemolytic-Uremic Syndrome. Medical Clinics of North America 2013;97:681–95. doi:10.1016/j.mcna.2013.04.001.
19. Francis DH, Collins JE, Duimstra JR. Infection of Gnotobiotic Pigs with an Escherichia coli O157:H7 Strain Associated with an Outbreak of Hemorrhagic Colitis. Infection and Immunity 1986;51:953–6.
20. Pennington H. Escherichia coli O157. The Lancet 2010;376:1428–35. doi:10.1016/S0140-6736(10)60963-4.
21. Nataro JP, Steiner T, Guerrant RL. Enterohemorrhagic Escherichia coli. Emerging Infect. Dis. 1998;4:251–61. doi:10.3201/eid0402.980212.
22. O'Brien AD, Holmes RK. Shiga an Shiga-Like Toxins. Microbiological Reviews June 1987;51:206–20.

23. Polito MG, Kirsztajn GM. Thrombotic microangiopathies: thrombotic thrombocytopenic purpura / hemolytic uremic syndrome. *J. Bras. Nefrol.* 2010;32:303–15. doi:10.1590/S0101-28002010000300013.
24. Tashiro H, Miura S, Kurose I, Fukumura D, Suzuki H, Suematsu M, et al. Verotoxin induces hemorrhagic lesions in rat small intestine. Temporal alteration of vasoactive substances. *Dig Dis Sci* 1994;39:1230–8.
25. Kelly J, Oryshak A, Wenetsek M, Grabiec J, Handy S. The colonic pathology of *Escherichia coli* O157:H7 infection. *Am J Surg Pathol* 1990;14:87–92.
26. Fraser-Pitt DJ, Cameron P, McNeilly TN, Boyd A, Manson EDT, Smith DGE. Phosphorylation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) is essential for interleukin-8 release from intestinal epithelial cells in response to challenge with *Escherichia coli* O157: H7 flagellin. *Microbiology* 2011;157:2339–47. doi:10.1099/mic.0.047670-0.
27. Amirlak I, Amirlak B. Haemolytic uraemic syndrome: An overview (Review Article). *Nephrology* 2006;11:213–8. doi:10.1111/j.1440-1797.2006.00556.x.
28. Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RAK. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:658–69. doi:10.1038/nrneph.2012.196.
29. Brigotti M, Carnicelli D, Arfilli V, Tamassia N, Borsetti F, Fabbri E, et al. Identification of TLR4 as the receptor that recognizes Shiga toxins in human neutrophils. *J. Immunol.* 2013;191:4748–58. doi:10.4049/jimmunol.1300122.
30. Matussek A. Molecular and functional analysis of Shiga toxin-induced response patterns in human vascular endothelial cells. *Blood* 2003;102:1323–32. doi:10.1182/blood-2002-10-3301.
31. Scotland SM, Willshaw GA, Smith HR, Rowe B. Properties of strains of *Escherichia coli* belonging to serogroup O 157 with special reference to production of Vero cytotoxins VT1 and VT2. *Epidemiology and Infection*;99:613–24.
32. Liu F, Huang J, Sadler JE. Shiga toxin (Stx)1B and Stx2B induce von Willebrand factor secretion from human umbilical vein endothelial cells through different signaling pathways. *Blood* 2011;118:3392–8. doi:10.1182/blood-2011-06-363648.
33. Susan C. Head, Mohamed A. Karmali, Clifford A. Lingwood. Preparation of VT1 and VT2 Hybrid Toxins from Their Purified Dissociated Subunits: EVIDENCE FOR B SUBUNIT MODULATION OF A SUBUNIT FUNCTION. *The Journal of Biological Chemistry* 1991;266:3617–21.
34. Tesh VL, Burris JA, Owens JW, Gordon VM, Wadolkowski EA, O'Brien AD, Samuel JE. Comparison of the Relative Toxicities of Shiga-Like Toxins Type I and Type II for Mice. *Infection and Immunity* 1993;61:3392–402.
35. Rasko DA, Webster DR, Sahl JW, Bashir A, Boisen N, Scheutz F, et al. Origins of the *E. coli* Strain Causing an Outbreak of Hemolytic–Uremic Syndrome in Germany. *N Engl J Med* 2011;365:709–17. doi:10.1056/NEJMoa1106920.
36. Zhang W, Bielaszewska M, Kunsmann L, Mellmann A, Bauwens A, Köck R, et al. Lability of the pAA Virulence Plasmid in *Escherichia coli* O104:H4: Implications for Virulence in Humans. *PLoS ONE* 2013;8:e66717. doi:10.1371/journal.pone.0066717.
37. Ullrich S, Bremer P, Neumann-Grutzeck C, Otto H, Rütger C, Seydewitz CU von, et al. Symptoms and Clinical Course of EHEC O104 Infection in Hospitalized Patients: A Prospective Single Center Study. *PLoS ONE* 2013;8:e55278. doi:10.1371/journal.pone.0055278.
38. Brzuszkiewicz E, Thürmer A, Schuldes J, Leimbach A, Liesegang H, Meyer F, et al. Genome sequence analyses of two isolates from the recent *Escherichia coli* outbreak in Germany reveal the emergence of a new pathotype: Enterotoxigenic–Aggregative–Haemorrhagic *Escherichia coli* (EAHEC). *Arch Microbiol* 2011;193:883–91. doi:10.1007/s00203-011-0725-6.
39. Ahmed SA, Awosika J, Baldwin C, Bishop-Lilly KA, Biswas B, Broomall S, et al. Genomic Comparison of *Escherichia coli* O104:H4 Isolates from 2009 and 2011 Reveals Plasmid, and Prophage Heterogeneity, Including Shiga Toxin Encoding Phage stx2. *PLoS ONE* 2012;7:e48228. doi:10.1371/journal.pone.0048228.
40. Ullrich N. *Kurzlehrbuch Histologie: [nach dem neuen GK 1].* 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2005.
41. Siegenthaler W, Amann-Vesti BR, editors. *Klinische Pathophysiologie: 239 Tabellen.* 9th ed. Stuttgart: Thieme; 2006.
42. Goldstein J, Loidl CF, Creydt VP, Boccoli J, Ibarra C. Intracerebroventricular administration of Shiga toxin type 2 induces striatal neuronal death and glial alterations: an ultrastructural study. *Brain Res* 2007;1161:106–15. doi:10.1016/j.brainres.2007.05.067.
43. Lorenzen JM, Menne J, Schmidt BM, Schmidt M, Martino F, Dietrich R, et al. Circulating microRNAs in Patients with Shiga-Toxin-Producing *E. coli* O104:H4 Induced Hemolytic Uremic Syndrome. *PLoS ONE* 2012;7:e47215. doi:10.1371/journal.pone.0047215.
44. Joseph C, Gattineni J. Complement disorders and hemolytic uremic syndrome. *Current Opinion in Pediatrics* 2013;25:209–15. doi:10.1097/MOP.0b013e32835df48a.

45. Nitschke M. Association Between Azithromycin Therapy and Duration of Bacterial Shedding Among Patients With Shiga Toxin–Producing Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4. *JAMA* 2012;307:1046. doi:10.1001/jama.2012.264.
46. Nayer A, Asif A. Atypical hemolytic-uremic syndrome: the interplay between complements and the coagulation system. *Iranian journal of kidney diseases*. 2013;7:340–5.
47. Lapeyraque A, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, et al. Eculizumab in Severe Shiga-Toxin–Associated HUS. *N Engl J Med* 2011;364:2561–3. doi:10.1056/NEJMc1100859.
48. Ostroff SM. Infections With *Escherichia coli* O157:H7 in Washington State_{title>The First Year of Statewide Disease Surveillance}. *JAMA* 1989;262:355. doi:10.1001/jama.1989.03430030043031.
49. Scheutz F, Teel LD, Beutin L, Pierard D, Buvens G, Karch H, et al. Multicenter Evaluation of a Sequence-Based Protocol for Subtyping Shiga Toxins and Standardizing Stx Nomenclature. *Journal of Clinical Microbiology* 2012;50:2951–63. doi:10.1128/JCM.00860-12.
50. Greinacher A, Friesecke S, Abel P, Dressel A, Stracke S, Fiene M, et al. Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoadsorption in patients with *Escherichia coli* O104:H4-associated haemolytic uraemic syndrome: a prospective trial. *The Lancet* 2011;378:1166–73. doi:10.1016/S0140-6736(11)61253-1.
51. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. Nephrologische Therapie bei EHEC Infektion mit schwerer thrombotischer Mikroangiopathie. 30.05.2011. http://www.dgfn.eu/fileadmin/_migrated/content_uploads/Nephrologische_Therapie_EHEC_3.pdf. Accessed 5 Jun 2015.
52. Kern WV. Meningokokkenprävention und Eculizumab-Behandlung im Rahmen von EHEC-assoziiertem HUS. Freiburg; 03.06.2011.
53. Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, der Heiden M an, et al. Epidemic Profile of Shiga-Toxin–Producing *Escherichia coli* O104:H4 Outbreak in Germany. *N Engl J Med* 2011;365:1771–80. doi:10.1056/NEJMoa1106483.
54. Fukushima H, Hashizume T, Morita Y, Tanaka J, Azuma K, Mizumoto Y, et al. Clinical experiences in Sakai City Hospital during the massive outbreak of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 infections in Sakai City, 1996. *Pediatr Int*. 1999;41:213–7.
55. Bell BP, Goldoft M, Griffin PM, Davis MA, Gordon DC, Tarr PI, et al. A Multistate Outbreak of *Escherichia coli* O157:H7—Associated Bloody Diarrhea and Hemolytic Uremic Syndrome From Hamburgers. *JAMA* 1994;272:1349–53. doi:10.1001/jama.1994.03520170059036.
56. Cieslak PR, Noble SJ, Maxson DJ, Empey LC, Ravenholt O, Legarza G, et al. Hamburger-associated *Escherichia coli* O157:H7 infection in Las Vegas: a hidden epidemic. *Am J Public Health*. 1997;87:176–80.
57. Soborg B, Lassen SG, Müller L, Jensen T, Ethelberg S, Mølbak K, Scheutz F. A verocytotoxin-producing *E. coli* outbreak with a surprisingly high risk of haemolytic uraemic syndrome, Denmark, September–October 2012. *Euro Surveillance* 2013;18:pii: 20350.
58. Watahiki M, Isobe J, Kimata K, Shima T, Kanatani J, Shimizu M, et al. Characterization of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111 and O157 strains isolated from outbreak patients in Japan. *Journal of Clinical Microbiology* 2014;52:2757–63. doi:10.1128/JCM.00420-14.
59. Laidler MR, Tourdjman M, Buser GL, Hostetler T, Repp KK, Leman R, et al. *Escherichia coli* O157:H7 infections associated with consumption of locally grown strawberries contaminated by deer. *Clin. Infect. Dis*. 2013;57:1129–34. doi:10.1093/cid/cit468.
60. Neil KP, Biggerstaff G, MacDonald JK, Trees E, Medus C, Musser KA, et al. A novel vehicle for transmission of *Escherichia coli* O157:H7 to humans: multistate outbreak of *E. coli* O157:H7 infections associated with consumption of ready-to-bake commercial prepackaged cookie dough—United States, 2009. *Clin. Infect. Dis*. 2012;54:511–8. doi:10.1093/cid/cir831.
61. Chokoshvili O, Lomashvili K, Malakmadze N, Geleishvili M, Brant J, Imnadze P, et al. Investigation of an outbreak of bloody diarrhea complicated with hemolytic uremic syndrome. *J Epidemiol Glob Health* 2014;4:249–59. doi:10.1016/j.jegh.2014.03.004.
62. Slayton RB, Turabelidze G, Bennett SD, Schwensohn CA, Yaffee AQ, Khan F, et al. Outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) O157:H7 associated with romaine lettuce consumption, 2011. *PLoS ONE* 2013;8:e55300. doi:10.1371/journal.pone.0055300.
63. Xiong Y, Wang P, Lan R, Ye C, Wang H, Ren J, et al. A novel *Escherichia coli* O157:H7 clone causing a major hemolytic uremic syndrome outbreak in China. *PLoS ONE* 2012;7:e36144. doi:10.1371/journal.pone.0036144.
64. Buchholz U, Bernard H, Werber D, Böhmer MM, Remschmidt C, Wilking H, et al. German Outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 Associated with Sprouts. *N Engl J Med* 2011;365:1763–70. doi:10.1056/NEJMoa1106482.

65. Breuer T, Benkel DH, Shapiro RL, Hall WN, Winnett MM, Linn MJ, et al. A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections linked to alfalfa sprouts grown from contaminated seeds. *Emerging Infect. Dis.* 2001;7:977–82. doi:10.3201/eid0706.010609.
66. Kulasekara BR, Jacobs M, Zhou Y, Wu Z, Sims E, Saenphimmachak C, et al. Analysis of the genome of the *Escherichia coli* O157:H7 2006 spinach-associated outbreak isolate indicates candidate genes that may enhance virulence. *Infection and Immunity* 2009;77:3713–21. doi:10.1128/IAI.00198-09.
67. Goode B, O'Reilly C, Dunn J, Fullerton K, Smith S, Ghneim G, et al. Outbreak of *Escherichia coli* O157: H7 infections after Petting Zoo visits, North Carolina State Fair, October–November 2004. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:42–8. doi:10.1001/archpediatrics.2008.525.
68. Bruce MG, Curtis MB, Payne MM, Gautam RK, Thompson EC, Bennett AL, Kobayashi JM. Lake-associated outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 in Clark County, Washington, August 1999. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:1016–21. doi:10.1001/archpedi.157.10.1016.
69. McCarthy TA, Barrett NL, Hadler JL, Salisbury B, Howard RT, Dingman DW, et al. Hemolytic-Uremic Syndrome and *Escherichia coli* O121 at a Lake in Connecticut, 1999. *Pediatrics*. 2001;108:E59.
70. Williams RC, Isaacs S, Decou ML, Richardson EA, Buffett MC, Slinger RW, et al. Illness outbreak associated with *Escherichia coli* O157:H7 in Genoa salami. *CMAJ* 2000;162:1409–13.
71. Michino H, Araki K, Minami S, Takaya S, Sakai N, Miyazaki M, et al. Massive outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infection in schoolchildren in Sakai City, Japan, associated with consumption of white radish sprouts. *Am J Epidemiol.* 1999;150:787–96.
72. Cody SH. An Outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 Infection from Unpasteurized Commercial Apple Juice. *Ann Intern Med* 1999;130:202–9. doi:10.7326/0003-4819-130-3-199902020-00005.
73. Hilborn ED, Mermin JH, Mshar PA, Hadler JL, Voetsch A, Wojtkunski C, et al. A Multistate Outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 Infections Associated With Consumption of Mesclun Lettuce. *Arch Intern Med* 1999;159:1758. doi:10.1001/archinte.159.15.1758.
74. Carter AO, Borczyk AA, Carlson JA, Harvey B, Hockin JC, Karmali MA, et al. A severe outbreak of *Escherichia coli* O157:H7--associated hemorrhagic colitis in a nursing home. *N. Engl. J. Med.* 1987;317:1496–500. doi:10.1056/NEJM198712103172403.
75. Bentancor AB, Ameal LA, Calviño MF, Martinez MC, Miccio L, Degregorio OJ. Risk factors for Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in preadolescent schoolchildren in Buenos Aires, Argentina. *J Infect Dev Ctries* 2012;6. doi:10.3855/jidc.1894.
76. Die Task Force EHEC; Bernard, H., Bisping, M. et al. *J. Verbr. Lebensm.* (2011) 6: 483. doi:10.1007/s00003-011-0710-7
77. Werber D, Mason BW, Evans MR, Salmon RL. Preventing household transmission of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 infection: promptly separating siblings might be the key. *Clin. Infect. Dis.* 2008;46:1189–96. doi:10.1086/587670.
78. Rowe PC, Orrbine E, Lior H, Wells GA, McLaine PN. Diarrhoea in close contacts as a risk factor for childhood haemolytic uraemic syndrome. The CPKDRC co-investigators. *Epidemiology and Infection* 1993;110:9–16.
79. Studt J. [Thrombotic microangiopathies]: Thrombotische Mikroangiopathien. *Hämostaseologie.* 2008;28:358–64.
80. Spizzirri FD, Rahman RC, Bibiloni N, Ruscasso JD, Amoreo O. R. Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: long-term follow-up and prognostic features. *Pediatr Nephrol* 1997;11:156–66.
81. Cobañas CJ, Alconcher LF, Spizzirri AP, Rahman RC. Long-term follow-up of Argentinean patients with hemolytic uremic syndrome who had not undergone dialysis. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1343–7. doi:10.1007/s00467-007-0522-2.
82. Loirat C, Sonsino E, Varga Moreno A, Pillion G, Mercier JC, Beaufils F, Mathieu H. Hemolytic-uremic syndrome: an analysis of the natural history and prognostic features. 1984;73:505–14.
83. Tönshoff B, Sammet A, Sanden I, Mehls O, Waldherr R, Schärer K. Outcome and prognostic determinants in the hemolytic uremic syndrome of children. *Nephron.* 1994;68:63–70.
84. Rosales A, Hofer J, Zimmerhackl L, Jungraithmayr TC, Riedl M, Giner T, et al. Need for Long-term Follow-up in Enterohemorrhagic *Escherichia coli*-Associated Hemolytic Uremic Syndrome Due to Late-Emerging Sequelae. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54:1413–21. doi:10.1093/cid/cis196.
85. Tserenpuntsag B, Chang HG, Smith PF, Morse DL. Hemolytic uremic syndrome risk and *Escherichia coli* O157:H7. *Emerging Infect. Dis.* 2005;11:1955–7.
86. Dundas S, Todd WT, Stewart AI, Murdoch PS, Chaudhuri AK, Hutchinson SJ. The central Scotland *Escherichia coli* O157:H7 outbreak: risk factors for the hemolytic uremic syndrome and death among hospitalized patients. *Clin. Infect. Dis.* 2001;33:923–31. doi:10.1086/322598.

87. Buteau C, Proulx F, Chaibou M, Raymond D, Clermont MJ, Mariscalco MM, et al. Leukocytosis in children with *Escherichia coli* O157:H7 enteritis developing the hemolytic-uremic syndrome. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2000;19:642–7.
88. Fitzpatrick MM, Shah V, Trompeter RS, Dillon MJ, Barratt TM. Long term renal outcome of childhood haemolytic uraemic syndrome. *BMJ* 1991;303:489–92.
89. Gianviti A, Tozzi AE, Petris L de, Caprioli A, Rava L, Edefonti A, et al. Risk factors for poor renal prognosis in children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1229–35. doi:10.1007/s00467-003-1262-6.
90. Hüseman D, Gellermann J, Vollmer I, Ohde I, Devaux S, Ehrich JH, Filler G. Long-term prognosis of hemolytic uremic syndrome and effective renal plasma flow. *Pediatr Nephrol* 1999;13:672–7.
91. Siegler RL, Pavia AT, Christofferson R.D., Milligan MK. A 20-year population-based study of postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in Utah. *Pediatrics* 1994;94:35–40.
92. Taylor MC. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* and *Shigella dysenteriae* type 1-induced haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1425–31. doi:10.1007/s00467-008-0820-3.
93. Houdouin V, Catherine D, Mariani P, Brahimi N, Loirat C, Bourrillon A, Bingen E. A Pediatric Cluster of *Shigella dysenteriae* Serotype 1 Diarrhea with Hemolytic Uremic Syndrome in 2 Families from France. *Clinical Infectious Diseases* 2004;38:e96-e99. doi:10.1086/383474.
94. Bhimma R, Rollins NC, Coovadia HM, Adhikari M. Post-dysenteric hemolytic uremic syndrome in children during an epidemic of *Shigella* dysentery in Kwazulu/Natal. *Pediatr Nephrol* 1997;11:560–4.
95. Nathoo KJ, Sanders JA, Siziya S, Mucheche C. Haemolytic uraemic syndrome following *Shigella dysenteriae* type 1 outbreak in Zimbabwe: a clinical experience. *Cent Afr J Med* 1995;41:267–74.
96. Zoufaly A, Cramer JP, Vettorazzi E, Sayk F, Bremer JP, Koop I, et al. Risk factors for development of hemolytic uremic syndrome in a cohort of adult patients with STEC O104:H4 infection. *PLoS ONE* 2013;8:e59209. doi:10.1371/journal.pone.0059209.
97. Werber D, King LA, Muller L, Follin P, Buchholz U, Bernard H, et al. Associations of Age and Sex With the Clinical Outcome and Incubation Period of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 Infections, 2011. *American Journal of Epidemiology* 2013;178:984–92. doi:10.1093/aje/kwt069.
98. Wong CS, Mooney JC, Brandt JR, Staples AO, Jelacic S, Boster DR, et al. Risk Factors for the Hemolytic Uremic Syndrome in Children Infected With *Escherichia coli* O157:H7: A Multivariable Analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2012;55:33–41. doi:10.1093/cid/cis299.
99. Bell BP, Griffin PM, Lozano P, Christie DL, Kobayashi JM, Tarr PI. Predictors of Hemolytic Uremic Syndrome in Children During a Large Outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 Infections. *Pediatrics* 1997;100:e12. doi:10.1542/peds.100.1.e12.
100. Yamamoto T, Satomura K, Okada S, Ozono K. Risk factors for neurological complications in complete hemolytic uremic syndrome caused by *Escherichia coli* O157. *Pediatr Int* 2009;51:216–9. doi:10.1111/j.1442-200X.2008.02690.x.
101. Lüth S, Fründt TW, Rösch T, Schlee C, Lohse AW. Prevention of hemolytic uremic syndrome with daily bowel lavage in patients with Shiga toxin-producing enterohemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 infection. *JAMA Intern Med* 2014;174:1003–5. doi:10.1001/jamainternmed.2014.1175.
102. Mulvey GL, Marcato P, Kitov PI, Sadowska J, Bundle DR, Armstrong GD. Assessment in mice of the therapeutic potential of tailored, multivalent Shiga toxin carbohydrate ligands. *The Journal of Infectious Diseases* 2003;187:640–9. doi:10.1086/373996.
103. Fernández-Brando RJ, Bentancor LV, Mejías MP, Ramos MV, Exeni A, Exeni C, et al. Antibody response to Shiga toxins in Argentinean children with enteropathic hemolytic uremic syndrome at acute and long-term follow-up periods. *PLoS ONE* 2011;6:e19136. doi:10.1371/journal.pone.0019136.
104. Ludwig K, Karmali MA, Sarkim V, Bobrowski C, Petric M, Karch H, Müller-Wiefel DE. Antibody response to Shiga toxins Stx2 and Stx1 in children with enteropathic hemolytic-uremic syndrome. *Journal of Clinical Microbiology* 2001;39:2272–9. doi:10.1128/JCM.39.6.2272-2279.2001.
105. Mukherjee J. Human Stx2-Specific Monoclonal Antibodies Prevent Systemic Complications of *Escherichia coli* O157:H7 Infection. *Infection and Immunity* 2002;70:612–9. doi:10.1128/IAI.70.2.612-619.2002.
106. Sauter, Kristin A D, Melton-Celsa AR, Larkin K, Troxell ML, O'Brien AD, Magun BE. Mouse model of hemolytic-uremic syndrome caused by endotoxin-free Shiga toxin 2 (Stx2) and protection from lethal outcome by anti-Stx2 antibody. *Infection and Immunity* 2008;76:4469–78. doi:10.1128/IAI.00592-08.
107. Cimolai N, Carter JE, Morrison BJ, Anderson JD. Risk factors for the progression of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis to hemolytic-uremic syndrome. *The Journal of Pediatrics* 1990;116:589–92. doi:10.1016/S0022-3476(05)81609-9.

108. Rowe PC, Orrbine E, Ogborn M, Wells GA, Winther W, Lior H, et al. Epidemic *Escherichia coli* O157:H7 gastroenteritis and hemolytic-uremic syndrome in a Canadian Inuit community: Intestinal illness in family members as a risk factor. *The Journal of Pediatrics* 1994;124:21–6. doi:10.1016/S0022-3476(94)70249-7.
109. Amran MY, Fujii J, Suzuki SO, Kolling GL, Villanueva, Sharon Y. A. M., Kainuma M, et al. Investigation of Encephalopathy Caused by Shiga Toxin 2c-Producing *Escherichia coli* Infection in Mice. *PLoS ONE* 2013;8:e58959. doi:10.1371/journal.pone.0058959.
110. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Launay EA, Harambat J, et al. Acute Neurological Involvement in Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2010;5:1218–28. doi:10.2215/CJN.08921209.
111. Takahashi K, Funata N, Ikuta F, Sato S. Neuronal apoptosis and inflammatory responses in the central nervous system of a rabbit treated with Shiga toxin-2. *J Neuroinflammation* 2008;5:11. doi:10.1186/1742-2094-5-11.
112. Hahn JS, Havens PL, Higgins JJ, O'Rourke PP, Estroff JA, Strand R. Neurological complications of hemolytic-uremic syndrome. *J Child Neurol* 1989;4:108–13.
113. Cimolai N, Morrison BJ, Carter JE. Risk factors for the central nervous system manifestations of gastroenteritis-associated hemolytic-uremic syndrome. *Pediatrics* 1992;90:616–21.
114. Magnus T, Rother J, Simova O, Meier-Cillien M, Repenthin J, Moller F, et al. The neurological syndrome in adults during the 2011 northern German *E. coli* serotype O104:H4 outbreak. *Brain* 2012;135:1850–9. doi:10.1093/brain/aws090.
115. Dücker C, Dautel P, Wagner K, Przewozna J, Oehlerking S, Repenthin J, et al. Klinische Symptomatik, Therapie und Verlauf stationär behandelter EHEC/EHEC-HUS Patienten. *Dtsch med Wochenschr* 2011;136:1770–6. doi:10.1055/s-0031-1286099.
116. Löbel U, Eckert B, Simova O, Meier-Cillien M, Kluge S, Gerloff C, et al. Cerebral Magnetic Resonance Imaging Findings in Adults with Haemolytic Uraemic Syndrome Following an Infection with *Escherichia coli*, Subtype O104:H4. *Clinical Neuroradiology* 2013. doi:10.1007/s00062-013-0231-0.
117. Weissenborn K, Bültmann E, Donnerstag F, Giesemann AM, Götz F, Worthmann H, et al. Quantitative MRI shows cerebral microstructural damage in hemolytic–uremic syndrome patients with severe neurological symptoms but no changes in conventional MRI. *Neuroradiology* 2013;55:819–25. doi:10.1007/s00234-013-1176-3.
118. Gitiaux C, Krug P, Grevent D, Kossorotoff M, Poncet S, Eisermann M, et al. Brain magnetic resonance imaging pattern and outcome in children with haemolytic-uraemic syndrome and neurological impairment treated with eculizumab. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:758–65. doi:10.1111/dmcn.12161.
119. Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Plasma exchange and immunoadsorption for autoimmune neurologic diseases - current guidelines and future perspectives. *Atherosclerosis. Supplements*. 2009;10:129–32. doi:10.1016/S1567-5688(09)71827-6.
120. Kim JJ. Immunoadsorption for haemolytic uraemic syndrome. *The Lancet* 2011;378:1120–2. doi:10.1016/S0140-6736(11)61342-1.
121. Kaiser R, Geulen O, Matz B, Brackmann HH, Spengler U, Kramer MH, et al. Risk of Hepatitis C After Immunoadsorption. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:342–3. doi:10.1086/502063.
122. Iglesias J, D'Agati VD, Levine JS. Acute glomerulonephritis occurring during immunoadsorption with staphylococcal protein A column (Prosorba(R)). *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004;19:3155–9. doi:10.1093/ndt/gfh525.
123. Boer KR, van Ruler O, van Emmerik, A. A. P., Sprangers MA, de Rooij, S. E., Vroom MB, et al. Factors associated with posttraumatic stress symptoms in a prospective cohort of patients after abdominal sepsis: a nomogram. *Intensive Care Med* 2008;34:664–74. doi:10.1007/s00134-007-0941-3.
124. Lettinga KD, Verbon A, Nieuwkerk PT, Jonkers RE, Gersons, B. P. R., Prins JM, Speelman P. Health-Related Quality of Life and Posttraumatic Stress Disorder among Survivors of an Outbreak of Legionnaires Disease. *Clinical Infectious Diseases* 2002;35:11–7. doi:10.1086/340738.
125. Tsuruta K, Fujii Y, Maeda H, Murakata T, Kato T. [Mental health status and effects on daily life of patients of a large outbreak of Legionnaires Disease]. *Nihon Koshu Eisei Zasshi* 2005;52:308–18.
126. Sturm V, Menke MN, Landau K, Laube GF, Neuhaus TJ. Ocular involvement in paediatric haemolytic uraemic syndrome. *Acta Ophthalmologica* 2010;88:804–7. doi:10.1111/j.1755-3768.2009.01552.x.
127. Kielstein JT, Beutel G, Fleig S, Steinhoff J, Meyer TN, Hafer C, et al. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012;27:3807–15. doi:10.1093/ndt/gfs394.

128. Menne J, Nitschke M, Stingle R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ* 2012;345:e4565. doi:10.1136/bmj.e4565.
129. Lämmle B, Kremer Hovinga J, Alberio L. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2005;3:1663–75.
130. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:687–96. doi:10.1007/s00467-008-0964-1.
131. Dundas S, Murphy J, Soutar RL, Jones GA, Hutchinson SJ, Todd WT. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157:H7 outbreak. *The Lancet* 1999;354:1327–30. doi:10.1016/S0140-6736(99)01251-9.
132. Colic E, Dieperink H, Titlestad K, Tepel M. Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark: an observational study. *The Lancet* 2011;378:1089–93. doi:10.1016/S0140-6736(11)61145-8.
133. Spinale JM, Ruebner RL, Copelovitch L, Kaplan BS. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013;28:2097–105. doi:10.1007/s00467-012-2383-6.
134. Geerdes-Fenge HF, Löbermann M, Nürnberg M, Fritzsche C, Koball S, Henschel J, et al. Ciprofloxacin reduces the risk of hemolytic uremic syndrome in patients with *Escherichia coli* O104:H4-associated diarrhea. *Infection* 2013;41:669–73. doi:10.1007/s15010-012-0387-6.
135. Oakes RS, Kirkham JK, Nelson RD, Siegler RL. Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1303–8. doi:10.1007/s00467-008-0799-9.
136. Ake JA, Jelacic S, Ciol MA, Watkins SL, Murray KF, Christie DL, et al. Relative Nephroprotection During *Escherichia coli* O157:H7 Infections: Association With Intravenous Volume Expansion. *Pediatrics* 2005;115:e673–e680. doi:10.1542/peds.2004-2236.
137. Gagnadoux MF, Habib R, Gubler MC, Bacri JL, Broyer M. Long-term (15-25 years) outcome of childhood hemolytic-uremic syndrome. *Clinical nephrology* 1996;46:39–41.
138. Smith KE, Wilker PR, Reiter PL, Hedican EB, Bender JB, Hedberg CW. Antibiotic Treatment of *Escherichia coli* O157 Infection and the Risk of Hemolytic Uremic Syndrome, Minnesota. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2012;31:37–41. doi:10.1097/INF.0b013e31823096a8.
139. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The Risk of the Hemolytic–Uremic Syndrome after Antibiotic Treatment of *Escherichia coli* O157:H7 Infections. *N Engl J Med* 2000;342:1930–6. doi:10.1056/NEJM200006293422601.
140. Pound MW, May DB. Proposed mechanisms and preventative options of Jarisch-Herxheimer reactions. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2005;30:291–5.
141. Walterspiel JN, Ashkenazi S, Morrow AL, Cleary TG. Effect of subinhibitory concentrations of antibiotics on extracellular Shiga-like toxin I. *Infection* 1992;20:25–9.
142. Bielaszewska M, Idelevich EA, Zhang W, Bauwens A, Schaumburg F, Mellmann A, et al. Effects of Antibiotics on Shiga Toxin 2 Production and Bacteriophage Induction by Epidemic *Escherichia coli* O104:H4 Strain. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2012;56:3277–82. doi:10.1128/AAC.06315-11.
143. Wagenlehner FME, Wydra S, Onda H, Kinzig-Schippers M, Sorgel F, Naber KG. Concentrations in Plasma, Urinary Excretion, and Bactericidal Activity of Linezolid (600 Milligrams) versus Those of Ciprofloxacin (500 Milligrams) in Healthy Volunteers Receiving a Single Oral Dose. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2003;47:3789–94. doi:10.1128/AAC.47.12.3789–3794.2003.
144. Isogai E, Isogai H, Hayashi S, Kubota T, Kimura K, Fujii N, et al. Effect of antibiotics, levofloxacin and fosfomycin, on a mouse model with *Escherichia coli* O157 infection. *Microbiology and Immunology* 2000;44:89–95.
145. Zhang X, McDaniel AD, Wolf LE, Keusch GT, Waldor MK, Acheson DWK. Quinolone Antibiotics Induce Shiga Toxin-Encoding Bacteriophages, Toxin Production, and Death in Mice. *The Journal of Infectious Diseases* 2000;181:664.
146. Kimmitt PT, Harwood CR, Barer MR. Induction of type 2 Shiga toxin synthesis in *Escherichia coli* O157 by 4-quinolones. *The Lancet* 1999;353:1588–9. doi:10.1016/S0140-6736(99)00621-2.
147. Shiomi M, Togawa M, Fujita K, Murata R. Effect of early oral fluoroquinolones in hemorrhagic colitis due to *Escherichia coli* O157:H7. *Pediatr Int* 1999;41:228–32.
148. Safdar N, Said A, Gangnon R, Maki D. Risk of Hemolytic Uremic Syndrome After Antibiotic Treatment of *Escherichia coli* O157:H7 Enteritis.: A Meta-analysis. *JAMA* 2002;288:996–1001. doi:10.1001/jama.288.8.996.

149. Panoz GZ, Betsi GI, Falagas ME. Systematic review: are antibiotics detrimental or beneficial for the treatment of patients with *Escherichia coli* O157:H7 infection? *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:731–42. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03036.x.
150. Borgatta B, Kmet-Lunaček N, Rello J. *E. coli* O104:H4 outbreak and haemolytic-uraemic syndrome. *Medicina Intensiva* 2012;36:576–83. doi:10.1016/j.medin.2011.11.022.
151. Lynn RM, O'Brien SJ, Taylor CM, Adak GK, Chart H, Cheasty T, et al. Childhood hemolytic uremic syndrome, United Kingdom and Ireland. *Emerging Infect. Dis.* 2005;11:590–6. doi:10.3201/eid1104.040833.
152. Ikeda K, Ida O, Kimoto K, Takatorige T, Nakanishi N, Tatara K. Effect of early fosfomycin treatment on prevention of hemolytic uremic syndrome accompanying *Escherichia coli* O157:H7 infection. *Clinical nephrology* 1999;52:357–62.
153. Martin DL, MacDonald KL, White KE, Soler JT, Osterholm MT. The epidemiology and clinical aspects of the hemolytic uremic syndrome in Minnesota. *N. Engl. J. Med.* 1990;323:1161–7. doi:10.1056/NEJM199010253231703.
154. Pavia AT, Nichols CR, Green DP, Tauxe RV, Mottice S, Greene KD, et al. Hemolytic-uremic syndrome during an outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections in institutions for mentally retarded persons: clinical and epidemiologic observations. *The Journal of Pediatrics* 1990;160:544–51.
155. Ojeda JM, Kohout I, Cuestas E. Dehydration upon admission is a risk factor for incomplete recovery of renal function in children with haemolytic uremic syndrome. *Nefrologia* 2013;33:372–6. doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11648.
156. Balestracci A. Capacidad del período oligoanúrico para predecir secuela renal en niños con síndrome urémico-hemolítico asociado a diarrea: Capacity of the oligoanuric period in the prediction of renal sequelae in patients with postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. *Arch Argent Pediat* 2012;110:221–6. doi:10.5546/aap.2012.221.
157. Green DA, Murphy WG, Uttley WS. Haemolytic uraemic syndrome: prognostic factors. *Clin Lab Haematol* 2000;22:11–4. doi:10.1046/j.1365-2257.2000.00272.x.
158. Small G, Watson AR, Evans JH, Gallagher J. Hemolytic uremic syndrome: defining the need for long-term follow-up. *Clinical nephrology* 1999;52:352–6.
159. Bláhová K, Janda J, Kreisinger J, Matejková E, Sedivá A. Long-term follow-up of Czech children with D+ hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002;17:400–3.
160. Oh G, Lau K. Characteristics of children with sporadic hemolytic uremic syndrome in a single Northern California center. *Int Urol Nephrol* 2012;44:1467–72. doi:10.1007/s11255-011-0083-y.

10. Anhang

Tabelle 2: *E. coli*-Serogruppen modifiziert nach Nataro und Kaper, 1998 [6]

Pathotyp	Serogruppe	assoziertes H-Antigen	Pathotyp	Serogruppe	assoziertes H-Antigen
ETEC	O6	H16	EPEC	O55	H6, NM
	O8	H9		O86	H34, NM
	O11	H27		O111	H2, H12, NM
	O15	H11		O119	H6, NM
	O20	NM		O125ac	H21
	O25	H42, NM		O126	H27, NM
	O27	H7		O127	H6, NM
	O78	H11, H12		O128	H2, H12
	O128	H7		O142	H6
	O148	H28	EHEC	O26	H11, H32, NM
	O149	H10		O55	H7
	O159	H20		O104*	H4*
	O173	NM		O111ab	H8, NM
EIEC	O28ac	NM	EAEC	O113	H21
	O29	NM		O117	H14
	O112ac	NM		O157	H7
	O124	H30, NM		O3	H2
	O136	NM		O15	H18
	O143	NM		O44	H18
	O144	NM		O86	NM
	O152	NM		O77	H18
	O159	H2, NM		O111	H21
	O164	NM		O127	H2
	O167	H4, H5, NM		O**	H10
	* [10]	** nicht typisierbar			
	NM = not mentioned				

Tabelle 9: Lokalisation MRT-morphologischer zerebraler Läsionen

	Patienten				
	4	5	8	10	11
	w, 19 J	w, 81 J.	w, 60 J.	w, 30 J.	m, 38 J.
Zerebellum	+				
Inselcortex					+
Marklager				+	+
Balken					+
Thalamus				+	
kein Anhalt für frische zerebrale Läsionen oder Ischämien		+	+		

Tabelle 8.: neuropsychiatrische Symptome

	Patient									n
	1	3	4	5	8	10	11	12	13	
	w, 35 J.	w, 47 J.	w, 19 J.	w, 81 J.	w, 60 J.	w, 30 J.	m, 38 J.	w, 72 J.	w, 29 J.	
Desorientierung	+		+	+	+		+	+	+	7
Sprachstörung	+	+	+	+	+	+	+			7
Myoklonus	+			+	+		+		+	5
Parese/ Hemiparese	+		+	+		+				4
epiletischer Anfall							+	+		2
verlangsamte Reaktion	+			+						2
Halluzinationen					+		+			2
motorische Koordinationsstörung	+				+					2
mnestische Störung				+						1
Somnolenz				+						1
Panik					+					1
Gangataxie						+				1

Tabelle 21: Assoziation zwischen Antibiotika und HUS bei EHEC-Infektion

Quelle	Antibiotika	Assoziation zu HUS	Signifikanzniveau
Geerdes-Fenge, 2013 [134]	Ciprofloxacin	geringeres HUS-Risiko	p=0,047
	Antibiotika generell	kein Unterschied	
Menne, 2012 [128]	Meropenem, Ciprofloxacin, Rifaximin	weniger Krämpfe	P= 0,03
		weniger Tote	P=0,029
		Reduktion der Ausscheidedauer von E. coli O104:H4	p<0,001
Nitschke, 2012 [45]	Azithromycin	weniger Langzeitausscheider von E. coli O104:H4	p<0,001
Wong, 2012 [98]	Ampicillin, Azithromycin, Cefotaxim, TMP-SM + Metronidazol	häufiger HUS	OR= 3,62; 95% CI (1,23-10,6); p=0,02
Smith, 2012 [138]	Beta-Lactam-Antibiotika	häufiger bei HUS-Patienten verwendet als andere Antibiotika	p=0,001
Lynn, 2005 [151]	Penicillin, Metronidazol, Cephalosporine (II°, III°), Ciprofloxacin	kein Unterschied im Patientenoutcome mit oder ohne Antibiotika	
Safdar, 2002 [148]	Antibiotika generell	keine Assoziation zwischen der Gabe von Antibiotika und HUS	OR 1,15 (0,79-1,68)
Dundas, 2001 [86]	Antibiotika generell (keine Signifikanz für Ciprofloxacin)	erhöhtes Risiko für HUS	OR=5,07; 95% CI (1,5-16,8)
Wong, 2000 [139]	TMP-SM, Cephalosporine	häufiger HUS	p=0,002
Ikedo, 1999 [152]	Fosfomycin	geringeres HUS-Risiko	OR= 0,15 (0,03-0,78)
Bell, 1997 [99]	Antibiotika generell	keine Assoziation zwischen Antibiotika und dem Patientenoutcome	
Cimolai, 1992 [113]	Antibiotika generell	keine Häufung von HUS	OR=0,14; 95% CI (0,026-0,735)
Martin, 1990 [153]	Antibiotika generell	milderes HUS als ohne Antibiotika	OR=9,4; 95% CI(1,2-199)
		besseres Outcome	p=0,04
Pavia, 1990 [154]	TMP-SM	erhöhtes Risiko für HUS	p=0,026

Tabelle 22: Risikofaktoren für Folgeschäden nach HUS

Quelle	n	Beobachtungsdauer	Risikofaktor	Endschäden	Odds Ratio	p
Ojeda, 2013 [155]	36	7,3 +/- 1,7 Jahre	Dehydratation während HUS	1, 3, 4, 6	5,3	0,022
Balestracci, 2012 [156]	80	2 Jahre (0,25-11,8)	Oligurie >= 4d	1, 2, 3, 6	2,68	0,0005
Rosales, 2012 [84]	274	bis 5 Jahre	Leukozyten > 20 x 10 ⁹ Zellen / l	3, 6, 8		0,003
			Dialyse während HUS			0,002
			Plasmapherese während HUS			0,023
Oakes, 2008 [135]	159	8,75 (1-30) Jahre	Anurie > 10d	1	16	
				3	12,8	
				5	35,2	
			Oligurie > 10d	1, 3, 5	11,4	0,001
Cobefías, 2007 [81]	130	147,1 Monate (60-362)	Kreatininpeak während HUS > 132 µmol/l (1,5mg/dl)	1, 3, 6		0,007
Green, 2000 [157]	26	6 Monate	hohe Leukozytenkonzentration	1, 3, 6		0,01
			Dauer der Leukozytenerhöhung in Tagen			0,01
			Dauer der Dialyse			0,05
			Dauer der Anurie			0,02
Hüseman, 1999 [90]	127	5 (2-13) Jahre	Anurie > 7d	1, 3, 5		0,0001
			arterieller Hypertonus während HUS			0,0001
Small, 1999 [158]	114	1 und 5 Jahre	Dauer der Dialyse	1, 3, 5		0,01
Spizzirri, 1997 [80]	118	13 Jahre (10-19,8)	Anurie >= 11d	1, 3, 4, 5, 7	27,56	0,00001
			Peritonealdialyse >= 11d		23,22	0,0001
			Proteinurie 1 Jahr post-HUS		19	0,001
			erniedrigte Kreatinin-Clearance 1 Jahr post-HUS		2,46	0,0367
Tönshoff, 1994 [83]	89	-	Oligurie > 14d; Anurie > 7d	6,7		0,0005
Fitzpatrick, 1991 [88]	88	8,5 (5,1-21,3) Jahre	erhöhter systolischer Blutdruck während HUS	2, 3, 5		

1Proteinurie, 2Albuminurie, 3arterieller Hypertonus, 4reduzierte Kreatininclearance, 5reduzierte glomeruläre Filtrationsrate,

6chronische Niereninsuffizienz, 7terminale Niereninsuffizienz, 8neurologische Beschwerden

Symptome-Übersicht I

	Patient													M	S	MED
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13			
Alter in Jahren	35	23	47	19	81	60	35	60	72	30	38	72	29	46,2	20,6	38
Geschlecht	w	m	w	w	w	w	w	w	w	w	m	w	w			
Blutige Diarrhoe (Tage)	0	9	9	10	14 ¹	5	11	3	5	9	11	4	5	7,3	3,9	9
minimale Thrombocytenzahl in Gpt/l	7 ²	31 ²	78	18 ²	105	9 ²	25 ²	5 ²	71	16 ²	5 ²	53 ²	28 ²	34,7	32,2	25
Dauer Thrombocytopenie (Tage)	32	10	6	12	7	16	13	17	9	12	8	9	6	12,1	6,9	10
minimaler Hb in mmol/l	4 ³	3,8 ³	6,4	3,8 ³	5,4	3,6 ³	4,6 ³	3,9 ³	5,8	3,8 ³	4,7 ³	5,4 ³	4,2 ³	4,6	0,9	4,2
maximale LDH in U/l	1743	2766	322	1695	682	1694	710	2831	529	1959	1592	439	1033	1384	842,7	1592
Dauer hämolytische Anämie (Tage)	18	26	6	30	33	21	22	23	9	24	27	12	18	20,7	8,0	22
maximale Kreatininkonzentration	284 ⁴	637 ⁴	95,1	597 ⁴	309	231	179	401 ⁴	162	793 ⁴	259	422	210 ⁴	352,2	209,2	284
Dauer Nierenfunktionsstörung (Tage)	18	26	3	38	26	21	17	39	35	120	10	19	18	30	29	21
Dauer HUS (Tage)	18	26	6	30	26	21	17	24	9	24	10	14	16	18,5	7,4	18
neurologische Symptome	ja	nein	ja	ja	ja	nein	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja	69,2%		
Beginn Diarrhoe bis																
Thrombopenie (Tage)	-	3	9	5	7	7	10	3	9	4	10	-3	6	5,8	3,8	6,5
hämolytische Anämie (Tage)	-	3	9	5	6	8	10	3	8	4	10	-1	6	5,9	3,3	6
Nierenfunktionsstörung (Tage)	-	4	10	5	6	7	10	5	3	4	10	-3	6	5,6	3,7	5,5
HUS (Tage)	-	3	9	5	6	7	10	3	8	4	10	-3	6	5,7	3,7	6
Neurologie (Tage)	-															

¹ keine blutige Diarrhoe; ² Plasmapherese; ³ Gabe von Erythrozytenkonzentraten; ⁴ Hämodialyse

Übersicht Symptome: Kinder und non-HUS

	Patient								M	S	MED	Kind						M	S	MED
	14	15	16	17	18							1	2	3	4	5	6			
Alter in Jahren	82	22	46	61	25	47,2	25,15	46				4	17	13	10	10	13	11,17	4,355	11,5
Geschlecht	m	w	w	w	w							m	w	w	w	m	m			
blutige Diarrhoe (Tage)	13	13	8	16	9	11,8	3,271	13				9	16	5	6	14	16	11	4,98	11,5
minimale Thrombocytenzahl in Gpt/l	172	53	139	202	186	150,4	59,19	172				8		104	43	62	36	50,6	35,59	43
Dauer Thrombocytopenie (Tage)	-	4	2	-	-	3	1,414	3				8	6	3	7	7	17	8	4,733	7
minimaler Hb in mmol/l	6,8	8,7	7,8	7,8	6,4	7,5	0,911	7,8				3,9 ³	6,1	3,9 ³	4 ³	4,1 ³	4,2 ³	4,367	0,857	4,05
maximale LDH in U/l	344	170	414	293	220	288,2	96,93	293				2882	340	3173	3302	4294	1772	2627	1383	3028
Dauer hämolytische Anämie (Tage)	4	-	-	-	-							21	7	24	19	19	14	17,33	6,022	19
maximale Kreatininkonzentration	118	73,5	170	69	129	111,9	41,89	118				620 ⁴	99,5	866 ⁴	715 ⁴	736 ⁴	719 ⁴	625,9	269,6	717
Dauer Nierenfunktionsstörung (Tage)	1	-	2	-	6	3	2,646	2				13	2	209	22	31	17	49	78,97	19,5
Dauer HUS (Tage)	-	-	-	-	-							13	5	24	19	19	17	16,17	6,524	18
Neurologie	nein	nein	nein	nein	nein							nein	nein	nein	nein	nein	nein			
Beginn Diarrhoe bis																				
Thrombopenie (Tage)	-	8	11	-	-	9,5	2,121	9,5				5	9	3	3	5	3	4,667	2,338	4
hämolytische Anämie (Tage)	10	-	-	-	-							5	10	3	3	5	3	4,833	2,714	4
Nierenfunktionsstörung (Tage)	14	-	5	-	6	8,333	4,933	6				5	11	3	3	5	3	5	3,098	4
HUS (Tage)	-	-	-	-	-							5	10	3	3	5	3	4,833	2,714	4

¹ keine blutige Diarrhoe; ² Plasmapherese; ³ Gabe von Erythrozytenkonzentraten; ⁴ Hämodialyse

11. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, die vorliegende wissenschaftliche Arbeit selbstständig und lediglich unter Benutzung der angegebenen Hilfsmittel sowie der im Quellenverzeichnis aufgeführten Literatur angefertigt zu haben. Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

12. Danksagungen

Für die Möglichkeit der Erstellung dieser Arbeit und der entgegenkommenden Überlassung des Themas sowie der konstruktiven Kritik danke ich Herrn Prof. Dr. med. univ. E. C. Reisinger.

Besonderer Dank gilt Dr. med. Hilte Geerdes-Fenge für ihre konstruktive, wertschätzende und unermüdliche Unterstützung, Beratung und Betreuung in den vergangenen Jahren.

Weiterhin bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. Karlheinz Hauenstein, Direktor des Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Rostock für das Ermöglichen der Verwendung von MRT-Bildern. Ebenfalls gilt mein Dank den Kollegen des Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene für die Beratung in Bezug auf die mikrobiologische Diagnostik und Überlassung mikrobiologischer Daten und Grafiken.

Des Weiteren gilt mein Dank den Kollegen der Universitäts- Kinder und Jugendklinik Rostock sowie Prof. Dr. med. Schober des Klinikum Südstadt Rostock für die enge und konstruktive Zusammenarbeit.

Ferner gilt mein Dank PD Dr. med. Michael Löbermann, Dr. med. Carlos Fritzsche, PD Dr. med. Hemmer sowie Carolin Jürß, die die Bearbeitung und Korrektur der Arbeit freundlicherweise unterstützt haben.

Abschließend danke ich herzlichst meiner Familie für die jahrelange Unterstützung während des langen Medizinstudiums. Ohne diesen Rückhalt wäre es mir mit ziemlicher Sicherheit nicht möglich gewesen, den langen und mühsamen Weg zu beschreiten.

13. Lebenslauf

Name: Nürnberg
Vorname: Michael
Geburtstag: 08/07/1989

Publikationen:

Geerdes-Fenge HF, Löbermann M, Nürnberg M, Fritzsche C, Koball S, Henschel J, Höhn R, Schober HC, Mitzner S, Podbielski A, Reisinger EC: Ciprofloxacin reduces the risk of hemolytic uremic syndrome in patients with Escherichia coli O104:H4 associated diarrhea. Infection 2013; 41:669-73

Buchbeiträge:

Ulfig N: Innere Organe, 5., überarbeitete und erweiterte Auflage, Hanseatic Publisher, 2013

Ulfig N: Bewegungsapparat in Kürze, 5., überarbeitete Auflage, Hanseatic Publisher, 2013

Duale Reihe - Innere Medizin; 4., überarbeitete Auflage; Kapitel 5.12 HIV-Infektion und Aids, S. 1105 – 1122; 2018 Georg Thieme Verlag KG; DOI: 10.1055/b-005-145255

Berlin, den 20.06.2018

Michael Nürnberg

14. Thesen

- (1) Der Einsatz von Antibiotika bei mit *Escherichia coli* O104:H4 infizierten Patienten erhöht die Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung eines Hämolytisch-urämischen Syndroms.
- (2) Die *Escherichia coli* O104:H4 Epidemie geht aufgrund ihres schweren Verlaufes mit einer erhöhten Letalität einher.
- (3) Aufgrund der akuten Organschäden während des Hämolytisch-urämischen Syndroms entwickeln sich im Verlauf zunehmend Langzeitkomplikationen.
- (4) Der Einsatz des monoklonalen Antikörpers Eculizumab hat einen positiven Effekt auf das Outcome von Patienten mit einem Hämolytisch-urämischen Syndrom bei zugrunde liegender Infektion mit *Escherichia coli* O104:H4.